上海市科学技术协会
“晨光计划”资助出版

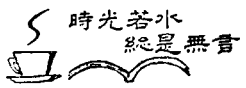
主编　吕书晴　王健民

# 血液病临床诊治和教学手册

XueYeBing LinChuangZhenZhi He JiaoXue ShouCe

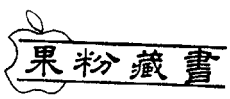
上海科学普及出版社

# 血液病




# 临床诊治和教学手册

主编　吕书晴　王健民




上海科学普及出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

血液病临床诊治和教学手册/吕书晴，王健民主编. --上海：上海科学普及出版社，2012.6

ISBN 978-7-5427-5419-6

Ⅰ. ①血… Ⅱ. ①吕…②王… Ⅲ. ①血液病—诊疗 Ⅳ. ①R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 151692 号

**责任编辑** 宋惠娟

**血液病临床诊治和教学手册**

主编 吕书晴 王健民

上海科学普及出版社出版发行

(上海中山北路 832 号 邮政编码 200070)

http://www.pspsh.com

各地新华书店经销 上海肖华印务有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 9.5 字数 218 000

2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5427-5419-6 定价：26.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题

请向出版社联系调换

# 编委会名单


**主　　编**　吕书晴　王健民

**副 主 编**　胡晓霞　邱慧颖

**名誉副主编**　徐晓璐

**学术秘书**　陈　洁

**编　写　者**（排名不分先后）

吕书晴　王健民　胡晓霞　邱慧颖

陈　洁　陈　莉　高　磊　许晓倩

李津婴　宋献民　黄崇媚　贾　麟

王　倩

上海科技发展基金会(www. sstdf. org)的宗旨是促进科学技术的繁荣和发展，促进科学技术的普及和推广，促进科技人才的成长和提高，为推动科技进步，提高广大人民群众的科学文化水平作贡献。本书受“上海科技发展基金会”资助出版。

# “上海市科协资助青年学者出版科技著作晨光计划”出版说明

“上海市科协资助青年学者出版科技著作晨光计划”由上海市科协和上海科技发展基金会主办，上海科学普及出版社协办。该计划定向资助40周岁以下的上海青年学者出版首部个人原创性科技著作，旨在支持和鼓励学有所成的上海青年学者著书立说，加快培养青年科技人才的成长，切实推动“科教兴市”战略的实施。该计划每年资助不超过5人，每人资助1 500册以内的出版费用。申请资助的作者需要通过其所在学会（协会、研究会）向上海市科协学术部推荐，申请表下载网址：www. sast. stn. sh. cn。

# 总　序

尊重知识、尊重人才，在积极发现、培养、使用、凝聚优秀科技人才的同时，大力促进创新人才特别是年轻人才脱颖而出，是推动科技进步和创新的重要任务，也是上海市科学技术协会及其所属科技团体的重要职责。上海市科协联合上海科技发展基金会、上海科学普及出版社，新推出的“上海市科协资助青年学者出版科技著作晨光计划”，是履行这一职责的重要体现。

上海是我国科技人才集聚和青年科技人才涌现的地区之一。上海的青年科技工作者，长期以来为贯彻实施“科教兴国”战略，推动科技进步和创新，在科研和教学实践中默默耕耘，逐渐形成了一些新的工作成果，推出了不少新的学术思想，然而，这些优秀青年想要为自己的创新成果或创新思想著书立说，却受到资金、渠道等多种因素的困扰。“上海市科协资助青年学者出版科技著作晨光计划”，就是为这些优秀青年科技人才而设立的，就是要雪中送炭，支持和鼓励学有所成、干有所长的上海青年科技人才著书立说，从而促进青年科技人才的成长，繁荣学术交流，加快科学技术新思想、新方法和新知识的传播。

众人拾柴火焰高，科学事业的繁荣要依靠社会各界的关心和支持，尤其需要科技团体发挥独特作用。纵览目前国内的资助出版项目有很多，但“上海市科协资助青年学者出版科技著作晨光计划”在资助青年学者出版首部个人原创性科技著作上具有鲜明的特色。我衷心希望这项计划的实施，能对上海青年科技人才的成长有所帮助，能向世界展示上海青年科技人才的新面貌。

上海市科学技术协会主席　沈文汉

# 前　言

血液系统疾病种类繁多，临床表现多样，诊断治疗方法复杂，同时与全身多系统疾病有关联，临床上血液病误诊、误治比例高。因此提高临床教学效果，让住院医师，特别是参加内科规范化培训的轮转住院医师在较短时间内更好地掌握血液病的基础知识及诊治步骤，并锻炼其临床思维，避免临床工作中的漏诊、误诊，具有非常重要的临床实际意义，也是对血液科临床指导老师的巨大挑战。本书从临床实践出发，编写血液病临床诊治和教学手册，按问诊、查体、辅助检查、诊断、鉴别诊断、治疗原则、治疗方法和治疗中注意事项进行介绍，并附典型的教学病例。本书按疾病发病率及临床误诊率的高低、诊治的难易程度、疾病的危害性、与全身其他系统疾病关联性的大小来确定编写内容的范围及重点。对一些常见的血液病进行了比较详细的阐述，同时对一些少见病、疑难病也做了简略介绍，注重诊断和鉴别诊断，并强调与全身其他系统疾病的关联，收集了一批少见病、疑难病的典型病例资料，可供临床教学应用，以弥补住院医师在轮转期间接触的病种过于单一的缺憾，扩展住院医师的临床思维和临床经验。本书在编写过程中参阅了大量国内外最新的诊疗进展，并结合多年的临床经验，力求精简的同时追求全面、新颖，具有很强的实用性。

本书适合轮转的参加规范化培训的内科住院医师、非血液专科医师、实习医师及血液科低年资住院医师、研究生阅读，也是血液科医师临床教学的极佳参考用书。

本书虽经精心策划和编写，但疏漏和不足在所难免，希望读者批评指正。

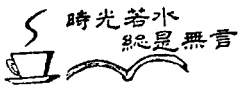
编　者

2012 年 5 月

# 目　录

**第一章　缺铁性贫血** …… ( 1 )
**第二章　巨幼细胞性贫血** …… ( 4 )
**第三章　再生障碍性贫血** …… ( 8 )
**第四章　纯红细胞再生障碍性贫血** …… ( 12 )
**第五章　溶血性贫血** …… ( 15 )
第一节　概述 …… ( 15 )
第二节　自身免疫性溶血性贫血 …… ( 16 )
第三节　阵发性睡眠性血红蛋白尿症 …… ( 19 )
第四节　珠蛋白生成障碍性贫血 …… ( 23 )
第五节　遗传性球形红细胞增多症 …… ( 26 )
第六节　葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 …… ( 28 )
**第六章　慢性病性贫血** …… ( 32 )
**第七章　白细胞减少和粒细胞缺乏症** …… ( 35 )
**第八章　白血病** …… ( 38 )
第一节　急性白血病 …… ( 38 )
第二节　慢性髓细胞白血病 …… ( 49 )
第三节　慢性淋巴细胞白血病 …… ( 54 )
**第九章　骨髓增生异常综合征** …… ( 59 )
**第十章　原发性血小板增多症** …… ( 65 )
**第十一章　真性红细胞增多症** …… ( 68 )
**第十二章　骨髓纤维化** …… ( 72 )
**第十三章　特发性嗜酸性粒细胞增多综合征** …… ( 76 )
**第十四章　淋巴瘤** …… ( 79 )
**第十五章　多发性骨髓瘤** …… ( 87 )
**第十六章　原发性巨球蛋白血症** …… ( 92 )
**第十七章　噬血组织细胞增生症** …… ( 96 )
**第十八章　朗格汉斯细胞组织细胞增生症** …… ( 99 )
**第十九章　Castleman 病** …… (102)
**第二十章　传染性单核细胞增多症** …… (106)
**第二十一章　脾功能亢进** …… (110)
**第二十二章　过敏性紫癜** …… (113)
**第二十三章　特发性血小板减少性紫癜** …… (116)
**第二十四章　血栓性血小板减少性紫癜** …… (120)

**第二十五章　血友病** …… (124)
**第二十六章　弥漫性血管内凝血** …… (128)
**第二十七章　造血干细胞移植** …… (132)
**第二十八章　血液科常用操作** …… (136)




# 第一章　缺铁性贫血

缺铁性贫血(iron deficiency anemia，IDA)是指由于机体对铁的需求和供给失衡，导致体内储存铁耗尽，影响血红蛋白的合成而发生的贫血，为小细胞低色素性贫血。机体缺铁的发展分为3个阶段：首先是体内储存铁耗尽，随后发生红细胞内缺铁，最后导致缺铁性贫血。缺铁性贫血是临床上最常见的贫血，最易发生于婴幼儿及育龄期、妊娠期妇女。对于成年男性患者，需寻找潜在的慢性失血灶。

## 一、问诊要点

1. 询问起病情况，有无头晕、乏力、纳差、眼花、耳鸣、活动后心悸、气短等贫血的症状。有无组织缺铁的表现，如异食癖、毛发干枯、皮肤干燥、口角炎、舌炎、吞咽困难、指甲扁平失去光泽等；儿童是否出现发育迟缓、精神行为异常，如烦躁易怒，注意力不集中，智力、体力、抵抗力下降等。询问饮食习惯，是否嗜饮浓茶、咖啡，偏食等，有无血尿、酱油色尿，有无慢性腹痛、腹泻、黑便、血便、女性月经过多等，有无体重变化。

2. 有无消化道溃疡、息肉、肿瘤、胃肠道手术、痔疮、寄生虫接触感染等病史，有无人工心脏瓣膜等手术史；询问女性有无子宫肌瘤病史及月经、生育情况，小儿喂养情况；家族中有无类似患者。

## 二、查体要点

1. 贫血体征：面色苍白、睑结膜和甲床苍白，部分患者心率增快。

2. 组织缺铁的体征：皮肤干燥皱缩，无光泽；毛发干枯易脱落；指甲粗糙，失去光泽，扁平脆薄易裂，严重者反甲(匙状甲)；口角炎、舌炎、舌乳头萎缩等。

3. 原发病体征：如消化性溃疡、肿瘤、痔疮、妇科肿瘤等。

## 三、辅助检查

(一) 主要检查

1. 血常规：呈小细胞低色素性贫血。平均红细胞体积(MCV)＜80 fl，平均红细胞血红蛋白量(MCH)＜27 pg，平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)＜32%，红细胞分布宽度(RDW)＞0.14。血片中可见红细胞体积小、中央淡染区扩大。网织红细胞计数正常或稍高，白细胞和血小板计数一般正常，部分患者可出现反应性血小板计数升高，病情严重者可出现白细胞和血小板的减低。

2. 骨髓细胞学检查：红系增生明显活跃，粒/红比例减低，中幼红细胞增加。红系细胞体积小，核染色质致密，胞浆少，染色偏蓝，血红蛋白形成不良，即“核老浆幼”。粒系和巨核系一般正常。铁染色：骨髓小粒内含铁血黄素颗粒(细胞外铁)消失，幼红细胞内铁减低或消失。

3. 铁代谢检查：血清铁(SI)＜8.95 μmol/L，总铁结合力(TIBC)＞64.44 μmol/L，转铁

蛋白饱和度(TS)<15%，血清铁蛋白(SF)<12 μg/L。

(二) 次要检查

1. 红细胞内卟啉代谢：红细胞游离原卟啉(FEP)>0.9 μmol/L，血液锌卟啉(ZPP)>0.96 μmol/L。

2. 血清可溶性转铁蛋白受体>26.5 nmol/L。

3. 粪潜血：阳性见于消化道溃疡、息肉、肿瘤伴慢性失血所致的缺血性贫血。

4. 胃镜、肠镜、妇科B超、肿瘤标志物、粪浓缩查虫卵等。

## 四、诊断

1. 小细胞低色素性贫血。

2. 有明确的缺铁病因和临床表现。

3. 血清铁<8.95 μmol/L，总铁结合力>64.44 μmol/L。

4. 转铁蛋白饱和度<15%。

5. 血清铁蛋白<12 μg/L。

6. 骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失，铁粒幼红细胞<15%。

7. 红细胞游离原卟啉(FEP)>0.9 μmol/L，或血液锌卟啉(ZPP)>0.96 μmol/L。

8. 血清可溶性转铁蛋白受体>26.5 nmol/L。

9. 铁剂治疗有效。

符合第1条和第2～9中任何两条以上者，可确诊。

## 五、鉴别诊断

1. 铁粒幼细胞性贫血：为小细胞性贫血，但患者并不缺铁，是由于先天性或获得性的红细胞铁利用障碍而发生的贫血。患者储存铁量增多，特征性表现是骨髓幼稚红细胞中可以见到又粗又多的铁蛋白颗粒，环绕在幼稚红细胞的核周围——即环状铁粒幼细胞明显增多，以此可以和缺铁性贫血鉴别。

2. 海洋性贫血：又称地中海贫血，有家族史，有慢性溶血表现。血涂片中可见特征性的靶形红细胞，并有珠蛋白肽链合成数量异常，如HbF和$HbA_2$增高，出现血红蛋白H包涵体等。血清铁蛋白、血清铁、转铁蛋白饱和度和骨髓可染铁不低且常增高。

3. 慢性病性贫血：表现为小细胞性贫血，好发于患有类风湿关节炎等慢性炎症以及肿瘤的患者。患者不缺铁，而是对铁的利用障碍。血清铁降低、总铁结合力正常或降低，转铁蛋白饱和度正常或增高，血清铁蛋白和骨髓外铁增多。

4. 转铁蛋白缺乏症：为小细胞低色素性贫血，由常染色体隐性遗传所致或严重肝病、肿瘤继发。血清铁、总铁结合力、血清铁蛋白及骨髓可染铁均明显降低。先天性者幼儿时发病，伴发育不良和多脏器功能受累。获得性者有原发病的表现。

## 六、治疗

(一) 治疗原则和方法

治疗原则为去除病因，补充铁剂。

1. 病因治疗：应积极寻找病因并采取针对性治疗，摄入不足者纠正饮食习惯，适当增加

动物性食品，如猪肝、瘦肉等的进食，寄生虫感染者驱虫治疗，纠正慢性腹泻，治疗消化道溃疡、肿瘤、痔疮等，月经过多患者调理月经及治疗妇科疾病等，慢性血管内溶血者控制溶血发作。

2. 补铁治疗：首选口服补铁，常用药物有硫酸亚铁和琥珀酸亚铁，后者胃肠道反应较少，剂量为 0.1～0.2 g，3 次/d。一般在补铁 10 天左右出现网织红细胞计数上升，2 周后血红蛋白量开始明显上升，2 个月左右可以恢复正常。此后，铁剂治疗还要至少持续 4～6 个月，以补充体内储存铁，只有血清铁蛋白浓度也恢复正常后才能停药。只有当患者口服铁剂不能耐受或因胃肠道正常解剖部位发生改变而影响铁的吸收时，才考虑注射治疗，需注意过敏反应，可用右旋糖酐铁深部肌内注射，每日 50 mg 或隔日一次，补铁总剂量(mg)＝(需达到的 Hb 浓度－患者的 Hb 浓度)(g/L)×患者体重(kg)×0.33。

(二) 治疗中注意事项和预后

补铁过程中需要避免同时服用影响铁吸收的药物和食物，如浓茶、咖啡、牛奶、含鞣酸较多的食物、抗酸药物，必要时合用稀盐酸、维生素 C 以促进铁的吸收。若口服治疗 3～4 周无效，应考虑未按医嘱服药或剂量不足、病因未去除、诊断错误等可能。一般轻中度贫血患者无需输血，仅严重病例或需紧急手术时才考虑输血。疗程不够或原发病因不能去除者易复发。

## 七、病例介绍

患者，女性，25 岁，因“头晕乏力 1 年，加重伴活动后心悸 1 周”就诊。患者 1 年前开始出现面色苍白、头晕、乏力、间断性头痛、耳鸣。1 周前上述症状加重，上楼梯后心悸，并晕厥 2 次，休息后缓解。平素饮食不规律，节食，喜喝浓茶，无黑便、酱油色尿等。否认肝炎、结核等传染病史，否认手术、外伤史。既往月经规律，无输血史，无毒物及放射线接触史。查体：贫血貌，皮肤无瘀点、瘀斑，全身浅表淋巴结未扪及肿大，睑结膜苍白，巩膜无黄染，口腔黏膜无溃疡。胸骨无压痛，双肺呼吸音清，心率 100 次/分，律齐，腹软，无压痛，肝、脾肋下未及，关节无肿胀畸形，神经系统检查无异常。血常规检查示 Hb 60 g/L，WBC $4.76\times10^9$/L，PLT $251\times10^9$/L。MCV 54 fl，MCH 13.7 pg，MCHC 24%。血片中可见红细胞体积小、中央淡染区扩大。血清铁 2.5 μmol/L，总铁结合力 77.8 μmol/L，血清铁蛋白 3.84 μg/L。

诊断：缺铁性贫血。嘱规律饮食，多吃富含铁剂的食物，忌喝浓茶，予琥珀酸亚铁片 200 mg 口服，3 次/d，维生素 C 200 mg 口服，3 次/d，2 周后复查血常规，Hb 升至 83 g/L，2 月后复查 Hb 114 g/L，嘱继续补充铁剂 4～6 个月，定期复查血常规和血清铁蛋白。

(陈　洁　吕书晴)

# 第二章　巨幼细胞性贫血

巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia，MA)是由于叶酸，维生素 $B_{12}$ 缺乏或某些药物影响核苷酸代谢导致细胞脱氧核糖核酸(DNA)合成障碍所致的贫血，临床上以大细胞性贫血为主要表现，部分患者可出现白细胞、血小板减少，其共同的形态学特征是骨髓中红细胞和髓细胞系出现"巨幼变"。在我国，约95%的病例是因叶酸和(或)维生素 $B_{12}$ 缺乏引起的营养性贫血，以山西和陕西省等西北地区较多见；而欧美国家常见的为内因子缺乏引起的维生素 $B_{12}$ 吸收障碍导致的恶性贫血。

## 一、问诊要点

1. 起病急缓，病因相关的情况：饮食(禁食、偏食、素食、减肥等)，女性是否在妊娠哺乳期，婴幼儿及青少年的喂养及食谱，乏力、头晕、活动后心慌、气短等贫血相关的表现；骨髓中原位溶血引起的黄疸表现；白细胞及血小板的降低引起的出血及感染相关表现；消化系统表现，如食欲不振、腹胀、腹泻、便秘、舌炎；神经系统相关表现，如手足对称性麻木、感觉障碍、共济失调以及抑郁、记忆力障碍等。

2. 长期腹泻、慢性胃肠道疾病及胃肠道手术史；肝病史及药物服用史；血液透析、恶性肿瘤化疗等病史；饮食习惯、酗酒嗜好；女性月经生育史；家族史等。

## 二、查体要点

1. 皮肤黏膜颜色，巩膜有无黄染。
2. 舌部查体，有无舌面光滑、舌乳头萎缩，呈现"镜面舌"或"牛肉舌"。
3. 有无腹部压痛等，部分患者可因髓外造血出现肝脾肿大。
4. 神经系统查体：周围神经受损表现及锥体束征。
5. 心脏体征、下肢水肿等长期贫血、营养不良的体征。
6. 出血和感染的体征。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：典型的表现是大细胞性贫血，平均红细胞体积(MCV)一般大于 100 fl，严重者可出现全血细胞减少。血片中红细胞大小不均，出现数量不等的大椭圆细胞是其特征，可见中性粒细胞分叶过多的表现，有时可见巨大血小板，网织红细胞计数可正常、降低或增高。

2. 骨髓细胞学检查：骨髓增生活跃，以红系增生为主，各系细胞均呈巨幼变特征，胞体增大，细胞核发育落后于细胞浆，可见双核或多核巨幼红细胞，红细胞内可见 Howell - Jolly 小体和 Cabot 环。

3. 血清叶酸和维生素 $B_{12}$ 的测定：血清叶酸<6.91 nmol/L 可诊断为叶酸缺乏，血清维生素 $B_{12}$<74 pmol/L 可诊断为维生素 $B_{12}$ 缺乏。

（二）次选检查

1. 维生素 $B_{12}$ 吸收试验：亦称 Schilling 试验，用来判定维生素 $B_{12}$ 缺乏的原因。

2. 血清高半胱氨酸和甲基丙二酸水平测定：血清高半胱氨酸在叶酸缺乏和维生素 $B_{12}$ 缺乏时均升高；甲基丙二酸水平的升高常见于维生素 $B_{12}$ 缺乏的患者。

3. 内因子抗体测定：是恶性贫血的筛选方法之一，如内因子抗体阳性，需要进一步行维生素 $B_{12}$ 吸收试验。

4. 生化检查可见间接胆红素的轻度升高，血清铁及转铁蛋白饱和度增高，恶性贫血患者胃内的游离胃酸消失。

5. 红细胞叶酸测定：有些患者可能血清叶酸和维生素 $B_{12}$ 水平正常，红细胞叶酸测定不受短期内叶酸摄入的影响，通过判断叶酸缺乏更准确（<227 nmol/L）。

## 四、诊断标准

1. 临床表现：

（1）贫血症状。

（2）消化道症状及舌痛、色红、光滑、乳头萎缩等。

（3）神经系统症状主要为脊髓后侧束变性，表现为下肢对称性深部感觉和振动感消失，可伴有共济失调，亦可同时出现周围神经病变及精神忧郁。

2. 实验室检查：

（1）大细胞性贫血，MCV 大于 100 fl，红细胞呈大卵圆形。

（2）白细胞和血小板可减少，中性粒细胞核分叶过多。

（3）骨髓呈典型的巨幼红细胞生成，巨幼红细胞>10%，粒系和巨核系亦有巨幼变。

（4）生化检查：①血清叶酸测定（放射免疫法）<6.91 nmol/L（<3 ng/ml）；②红细胞叶酸测定（放射免疫法）<227 nmol/L（<100 ng/ml）；③血清维生素 $B_{12}$ 测定（放射免疫法）<74～103 pmol/L（<100～140 ng/ml）。

具备上述实验室检查中生化检查的①＋②或①＋③诊断叶酸或维生素 $B_{12}$ 缺乏，如具有上述临床表现（1）、（2）或（3）者，加上实验室检查的（1）及（2）或（3）项，诊断为叶酸缺乏或维生素 $B_{12}$ 缺乏的巨幼细胞性贫血。

国外诊断标准与国内临床表现及实验室检查相同，但还包括诊断性治疗：维生素 $B_{12}$ 1 μg 肌内注射，4～6 天后网织红细胞上升，考虑为维生素 $B_{12}$ 缺乏。

## 五、鉴别诊断

1. 再生障碍性贫血：以血细胞三系减低为特点，而巨幼细胞性贫血在疾病的一定阶段也可以出现全血细胞减少，但巨幼细胞性贫血患者骨髓中往往存在红系的代偿性增生，对叶酸和维生素 $B_{12}$ 补充治疗反应好，而再生障碍性贫血骨髓增生减低，对一般的抗贫血治疗无效。

2. 骨髓增生异常综合征（MDS）：MDS 有时可以出现红系的巨幼变，而巨幼细胞性贫血因 DNA 合成障碍，骨髓细胞也可出现轻度病态造血的表现，以红系为主，但 MDS 通常为多系病态造血，常伴有异常的遗传学改变，另外 MDS 对叶酸和维生素 $B_{12}$ 治疗一般无反应。

3. 溶血性贫血：巨幼细胞性贫血骨髓中存在无效造血，从而导致原位溶血，患者临床上可出现贫血伴有黄疸表现，需要和溶血性贫血相鉴别。巨幼细胞性贫血患者的黄疸大多为轻度，细胞学检查可以见到巨幼样变，中性粒细胞可以有核分裂过多的表现，而溶血性贫血大多为正细胞正色素性贫血，溶血相关表现明显，但反复慢性溶血可导致叶酸缺乏合并巨幼细胞性贫血，需根据各型溶血性贫血相关的检查鉴别。

## 六、治疗

### （一）治疗原则和方法

治疗基础疾病，去除病因，加强营养和知识教育；补充叶酸和维生素 $B_{12}$。

1. 基本治疗：去除病因，治疗原发病，纠正不良饮食习惯。

2. 药物治疗：①叶酸，一般选用口服制剂，5～10 mg，口服，每日 3 次。吸收障碍者可改用注射制剂四氢叶酸钙，3～6 mg，肌内注射，每日 1 次，直至血象完全恢复，一般不需维持治疗，如伴有维生素 $B_{12}$ 缺乏，单用叶酸可加重神经系统症状，应联用维生素 $B_{12}$。②维生素 $B_{12}$ 每次 100 μg 肌内注射，每日 1 次，直至血象完全恢复，全胃切除或恶性贫血患者因维生素 $B_{12}$ 吸收障碍为不可逆性，需要终生维持治疗，维生素 $B_{12}$ 100 μg 肌内注射，每月 1 次。

3. 并发症治疗：①重度或极重度贫血患者，紧急情况下可以考虑输血治疗。②严重患者伴有出血、感染时，予止血药物及抗感染药物治疗。③神经系统并发症有时恢复比较慢，需要考虑长期应用维生素 $B_{12}$ 治疗。

### （二）治疗中注意事项和预后

治疗开始后，患者的网织红细胞在 4～6 天内即开始上升，10 天左右达到高峰，骨髓巨幼变亦迅速改变，伴以血红蛋白上升，大多数患者血象在 1～2 个月内恢复正常，若病情恢复不满意，需要查找其他原因并加以纠正（如伴有缺铁，应补充铁剂），在造血恢复的过程中，大量的钾会进入到新生的细胞内，可能会引起低钾血症，尤其是老年人及合并心血管疾病患者需要注意酌情补钾。营养性巨幼细胞性贫血患者也可同时补充维生素 C、维生素 $B_1$、维生素 $B_6$。

## 七、病例介绍

患者，男性，69 岁，僧人，因头晕、乏力、纳差、双下肢麻木 2 个月入院。患者于 2 个月前无明显诱因出现头晕、乏力、纳差、双下肢麻木，伴有活动后气短，无发热、咳嗽、腹痛、腹泻、黑便、血尿、酱油色尿、腰背疼痛、皮疹等，查血常规示 WBC $1.5\times10^9$/L，Hb 42 g/L，PLT $32\times10^9$/L，MCV 128 fl。肝功能正常，在外院输注红细胞悬液 600 ml，给予粒细胞集落刺激因子、铁剂治疗后，症状有所改善，为行进一步诊疗入住我科。既往有颈椎骨质增生病史，长期素食。入院查体：重度贫血貌，浅表淋巴结未及明显肿大，胸骨无压痛，双肺呼吸音清晰，未及明显干湿性啰音，心率每分钟 100 次，律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音，腹软，无压痛，肝脾肋下未及，双下肢无水肿，神经系统体征阴性。入院后查血常规示 WBC $7.37\times10^9$/L，Hb 56 g/L，MCV 124 fl，网织红细胞比例 1%，PLT $31\times10^9$/L。肝肾功能正常，电解质正常，血清叶酸 45.4 ng/ml、维生素 $B_{12}$ 40.8 pg/ml（正常参考值 240～900 pg/ml），尿粪常规正常，甲状腺功能检查正常，心肌酶谱正常，免疫球蛋白正常，肿瘤标志物均阴性，风湿免疫全套阴性，铁蛋白正常，Ham's 试验阴性，Coombs 试验阴性，血 EPO 58.47 mIU/ml，B 超示

肝脏、胆囊、胰腺、脾、双肾未见异常，心电图提示窦性心律，ST－T 改变，胸部正位片未见明显异常。骨髓穿刺示骨髓增生明显活跃，粒系增生活跃，以中晚幼细胞为主，红系增生明显活跃，伴有部分病态（可见巨幼红细胞，部分可见花瓣核、核出芽），巨核系增生尚活跃。

诊断：巨幼细胞性贫血（维生素 $B_{12}$ 缺乏）。予叶酸片 10 mg，口服，每日 3 次，甲钴胺片 0.5 mg，口服，每日 3 次，15 天后复查血常规 WBC $3.53\times10^9$/L，Hb 93 g/L，PLT $129\times10^9$/L，MCV 105 fl。病情好转出院，院外继续口服叶酸片及甲钴胺片，血液内科门诊随访。

（贾　麟　吕书晴）

# 第三章　再生障碍性贫血

再生障碍性贫血(aplastic anemia，AA)，简称再障，是一组由化学物质、生物因素、放射线、遗传或不明原因引起的骨髓造血功能衰竭综合征，以骨髓脂肪化、外周血全血细胞减少为特点，临床上表现为贫血、出血、感染。发病可能与造血干细胞损伤、骨髓微环境缺陷及免疫机制有关。根据患者的病情、血象、骨髓象和预后，可以分为重型再障和非重型再障，部分非重型再障也可进展成重型再障。国内也将再障分为急性型和慢性型，急性型也称为重型再障Ⅰ型，慢性再障进展成急性型称为重型再障Ⅱ型。

## 一、问诊要点

1. 起病急缓和时间，发病前毒物、特殊药物接触史，病毒感染史等；面色苍白、疲乏、头晕、心悸、气促等贫血相关症状；皮肤紫癜、瘀点、瘀斑及口腔、鼻黏膜等出血情况，女性月经过多表现，胃肠道及颅内等重要脏器出血表现；发热、咳嗽等感染表现；病情演变和诊治经过、一般情况。

2. 病毒感染、肝炎、结核、结缔组织病等病史；职业，药物(氯霉素、磺胺类等)、毒物(苯、二甲苯、杀虫剂等)及放射线接触史；女性月经情况、妊娠生育史；家族史。

## 二、查体要点

1. 贫血体征，皮肤出血点、紫癜、瘀斑，鼻、牙龈、口腔黏膜出血灶，严重者可有脏器出血的体征。

2. 一般无肝、脾、淋巴结肿大。

3. 感染部位的相应体征。

4. 先天性再障常伴发育畸形。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：一般表现为全血细胞减少，部分患者可以仅有一系、两系血细胞减少。贫血呈正细胞正色素性，网织红细胞绝对值减少。中性粒细胞减少，淋巴细胞比例相对增多。

2. 骨髓细胞学检查：增生减低或重度减低，造血组织减少，非造血细胞和脂肪细胞增多，巨核细胞明显减少或缺如。

3. 骨髓病理：骨髓造血组织减少，脂肪组织增多。

(二) 次选检查

1. 腹部B超：再障患者脾脏不大，可作为和其他全血细胞减少，如肝硬化脾亢导致的继发性全血细胞减少的鉴别点。

2. Coombs实验、抗核抗体等自身免疫指标，细胞免疫功能：部分患者可以发现与再障发病机制相关的免疫学异常，并可作为自身免疫性疾病引起的全血细胞减少的鉴别点。

3. 酸溶血试验、流式细胞术检测红细胞和白细胞 CD55、CD59 的表达、尿含铁血黄素试验可以和阵发性睡眠性血红蛋白尿进行鉴别。

4. 肝肾功能、血清叶酸、维生素 $B_{12}$、铁蛋白、病毒标志物、肿瘤标志物等。

5. 染色体检查：少数患者可有染色体异常。

6. 发热者可行痰、中段尿、分泌物、血细菌和真菌培养及药敏试验。

## 四、诊断

1. 全血细胞减少，网织红细胞绝对值减少，淋巴细胞相对增多。

2. 骨髓至少一个部位增生减低或重度减低，骨髓小粒非造血细胞增多，如增生活跃，必须有巨核细胞明显减少，有条件者应行骨髓活检，显示造血组织减少，脂肪组织增多。

3. 能排除引起全血细胞减少的其他疾病。重型再障的血象诊断标准，具备下列两项：①网织红细胞<1%，绝对值<$15\times10^9$/L；②中性粒细胞绝对值<$0.5\times10^9$/L；③血小板<$20\times10^9$/L。

## 五、鉴别诊断

1. 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)：患者可以出现反复发作的血红蛋白尿、血栓形成等多种表现，骨髓增生减低，外周血“三系”减少。流式细胞术红细胞、白细胞表面 CD55 和 CD59 表达水平下降，酸溶血试验、糖水试验及尿含铁血黄素试验阳性。PNH 和再障可相互转变。

2. 骨髓增生异常综合征：患者可以表现为全血细胞减少，骨髓大多增生活跃，可见一系以上病态造血，常出现特征性染色体异常。

3. 自身抗体介导的全血细胞减少：免疫相关性全血细胞减少可测及骨髓未成熟血细胞的自身抗体，外周血网织红细胞或中性粒细胞比例往往不低，骨髓增生减低但易见红系造血岛，对糖皮质激素和大剂量免疫球蛋白的治疗反应较好。全血细胞减少还可继发于结缔组织病，如系统性红斑狼疮等，自身免疫全套抗体检查可明确诊断。

4. 急性造血功能停滞：常由感染和药物引起，也可见于溶血性贫血患者，早期和再障较难鉴别。骨髓可见巨大的原始红细胞，粒细胞系有成熟停滞现象，病程具有自限性，多在 4～6 周内恢复。

5. 骨髓纤维化：可以出现全血细胞减少，查体存在肝脾肿大，血涂片可见泪滴形红细胞，骨髓干抽，活检可见网状纤维增生。

6. 急性白血病：少数白血病可表现为全血细胞减少，骨髓增生活跃或减低，原始细胞≥20%。

7. 恶性组织细胞病：本病可表现为全血细胞减少，高热、黄疸和肝脾肿大。病情迅速恶化，骨髓可见异常组织细胞或红细胞吞噬现象。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

在对症支持治疗的基础上，重型再障采取免疫抑制剂联合细胞因子治疗或行造血干细胞移植，非重型再障以雄激素和中医中药治疗为主。

1. 对症支持治疗：去除可疑的病因和诱因，避免应用有骨髓抑制作用的药物。注意个人卫生，粒细胞缺乏患者采取隔离保护，有条件宜住无菌层流病房，发热患者积极抗感染治疗。出血倾向严重者应卧床休息，防止外伤，保持大便通畅，避免尖硬食物。给予止血药物：肾上腺色腙（安络血）5 mg，口服，3 次/d，止血敏（酚磺乙胺）注射剂 2～3 g，静脉滴注，2 次/d。重度贫血或血小板＜$20\times10^9$/L，可成分输血。

2. 免疫抑制剂：适用于无合适供体或年龄大于 40 岁的重型再障患者。抗人胸腺细胞免疫球蛋白/抗人淋巴细胞免疫球蛋白（ATG/ALG）联合环孢素 A（CsA）已经成为治疗再障的标准疗法，其疗效优于任何单一用药。具体用法：马 ALG10～15 mg/（kg·d）或兔 ATG3～5 mg/（kg·d），静脉滴注，连续 5 日，注意寒战、高热等过敏反应，滴注前后应用氢化可的松；CsA 剂量 5～10 mg/（kg·d），分 2 次口服，监测 CsA 浓度波动在 200～400 ng/ml，注意肝肾毒性。免疫抑制剂治疗出现疗效时间为 1～3 个月以上，4～6 个月时无效可重复 ATG/ALG 治疗；缓解后 CsA 可 3～6 月减量一次，一般需维持治疗 2 年以上，待骨髓造血祖细胞水平恢复正常（治愈）才可完全停药。

3. 造血细胞因子：包括重组人粒细胞集落刺激因子（rhG－GSF）、重组人粒单细胞集落刺激因子（rhGM－CSF）、重组人红细胞生成素（rhEPO）、重组人血小板生成素（rhTPO），与免疫抑制剂联合应用于重型再障的治疗。

4. 造血干细胞移植：重型再障 20 岁以下患者如有同胞供体，宜及早行 HLA 相合同胞供体造血干细胞移植，20～45 岁重型再障患者亦可首选同胞供体造血干细胞移植。

5. 雄激素：为非重型再障的首选药物。常用药物：十一酸睾酮（安雄）120～160 mg/d，司坦唑醇（康力龙）6～12 mg/d，分次口服。起效时间一般 6 个月以上。

6. 中医中药：对非重型再障患者有一定疗效。

（二）治疗中注意事项及预后

诊断后应尽早开始治疗，根据病情、年龄和供体情况选择治疗方案。治疗中应积极防治感染，坚持用药，并定期监测血常规和肝肾功能，慢性再障长期依赖输血的患者要注意预防和治疗继发性血色病。非重型再障预后良好，重型再障既往多在 6 个月内死亡，经联合免疫抑制或造血干细胞移植，预后明显改善，但仍有 30%～40%的患者死于感染和出血。部分患者可向 PNH、MDS、急性白血病转变。

## 七、病例介绍

患者，男性，26 岁，公司职员。因发热、咽痛 5 天入院。患者于入院前 5 天受凉后出现畏寒、发热，体温最高达 39.3℃，伴有咽痛，无寒战、咳嗽、咳痰，在发热门诊诊断为“上呼吸道感染”，予“头孢美唑”静脉滴注抗感染，发热时静脉滴注“地塞米松”可使体温短暂下降，两天前最高体温上升至 40℃，并呈持续性发热，且伴双下肢出血点，无齿龈渗血及鼻衄。自发病以来患者无关节痛、骨痛，无皮疹，精神一般，大小便如常。8 年前曾因“急性阑尾炎”行手术治疗，无肝炎、结核等传染病史，无毒物及放射线接触史。查体：体温 38.3℃，轻度贫血貌，咽部充血，扁桃体无肿大，双下肢散在出血点，浅表淋巴结无肿大，胸骨无压痛，心肺未查见异常，腹软，无压痛，肝脾肋下未及，双下肢无水肿。血常规：WBC $0.73\times10^9$/L，RBC $2.12\times10^{12}$/L，Hb 89 g/L，网织红细胞 0.01%，PLT $17\times10^9$/L。尿常规、大便常规均无异常。凝血功能检查未见明显异常，肝肾功能及血清电解质均正常。血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM

定量正常，类风湿因子、抗核抗体、抗 ds－DNA、抗 SM、SSA、SSB、RNP 抗体均阴性。Coombs 实验、酸溶血试验、糖水试验均阴性，流式细胞术红细胞、白细胞表面 CD55 和 CD59 表达水平正常。血清铁蛋白、叶酸、维生素 $B_{12}$ 水平正常，肿瘤标志物阴性。血结核抗体阴性、结核菌素精制蛋白衍生物(PPD)皮试阴性，肝炎病毒标志物阴性。胸部 X 线检查无异常，心电图正常，腹部 B 超未见异常。骨髓涂片示有核细胞增生极度减低，粒：红细胞＝6.5：1，粒系增生减低，以中晚幼粒为主，红系增生减低，形态正常，淋巴细胞占 80%，巨核细胞全片未见，血小板少见，未见异常细胞及转移癌细胞。铁染色：外铁(＋＋＋)，内铁 45%。骨髓活检病理：造血细胞明显减少，非造血组织增多。骨髓细胞染色体核型分析：46，XY。

诊断：重型再生障碍性贫血。住无菌病房，给予积极抗感染治疗，同时予输注红细胞悬液及血小板等对症治疗，并使用 ATG＋CsA＋G－CSF 治疗，3 个月后血象开始上升，继续 CsA 治疗至 1.5 年。

（胡晓霞　吕书晴）

# 第四章　纯红细胞再生障碍性贫血

纯红细胞再生障碍性贫血简称纯红再障(pure red cell aplasia,PRCA),是以骨髓红系造血衰竭为特征的一组疾病,包括先天性和后天获得性两类。先天性纯红再障(Diamond-Blackfan)多发生在1岁半以下小儿,可伴轻度先天畸形,父母多为近亲结婚。获得性纯红再障可以见于微小病毒B19感染、胸腺瘤、淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、自身免疫性疾病、妊娠、ABO血型不合的造血干细胞移植以及一些药物治疗后,部分患者病因不明,可能与异常免疫有关。

## 一、问诊要点

1. 起病情况,发病前病毒感染及特殊药物应用史;面色苍白、乏力、头晕、心慌气促等贫血症状,严重贫血所致各系统相应表现,如心功能不全表现;是否伴有发热、出血表现。有无声嘶、咳嗽、胸闷、气急、吞咽困难等纵隔肿块压迫症状;诊治经过及一般情况。

2. 感染性疾病、胸腺瘤、淋巴系统恶性肿瘤、肺癌、乳腺癌等实体肿瘤,自身免疫性疾病等病史;特殊药物(异烟肼、氯霉素、硫唑嘌呤、苯妥英钠和甲基多巴等)服用史,毒物、放射线接触史,输血史;女性月经、妊娠、生育史;家族史。

## 二、查体要点

1. 贫血相关的体征。

2. 心脏功能不全的体征。

3. 基础疾病的体征,如纵隔肿块引起的气管或上腔静脉压迫体征;继发于淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病者可有肝、脾、淋巴结肿大;继发于自身免疫性疾病可有皮疹、关节肿胀畸形等。

## 三、辅助检查

(一)首选检查

1. 血常规:呈正细胞正色素性贫血,网织红细胞明显减少或缺失,白细胞和血小板一般正常。

2. 骨髓细胞学检查:骨髓涂片显示红细胞系列各阶段均明显减少,早期红系细胞<2.5%,粒细胞系列和巨核细胞系列各阶段在正常范围,无病态造血。

(二)次选检查

1. 酸溶血试验、流式细胞术检测红CD55、CD59的表达,尿含铁血黄素试验。

2. Coombs实验、抗核抗体等自身免疫指标,细胞和体液免疫功能。

3. 肝肾功能,血清叶酸、维生素$B_{12}$、血清铁、总铁结合力、铁蛋白,病毒标志物,肿瘤标志物等。

4. 骨髓活检病理学检查、骨髓细胞染色体检查,有助于和骨髓增生异常综合征进行

鉴别。

5. 影像学：伴发胸腺瘤者可发现前上纵隔肿块，淋巴瘤患者可有淋巴结、肝脾肿大。

6. 血清促红细胞生成素(EPO)及抗 EPO 抗体检测。

## 四、诊断

1. 临床表现：以贫血症状为主，无发热，无出血。

2. 血常规：血红蛋白低于正常值，正细胞正色素性贫血，网织红细胞<1%，白细胞及血小板计数正常，白细胞分类正常。

3. 骨髓象：红细胞系统各阶段明显减少，幼稚红系缺如或小于 5%，粒细胞系统各阶段与巨核细胞系统均正常。

4. 血清铁水平、铁蛋白升高，铁结合力几乎完全饱和。

5. 血清 EPO 活性与贫血严重程度(红细胞比积)呈负相关。

## 五、鉴别诊断

1. 骨髓增生异常综合征中的难治性贫血可表现为红细胞减少，但可见红系病态造血，红系增生活跃，幼稚红细胞增多。

2. 肾性贫血：往往有基础疾病(肾病、肾功能不全)的表现，骨髓红系增生不良以及外周血单纯红细胞减少的正细胞性贫血，对 EPO 治疗有较好的反应。

3. 急性造血功能停滞：起病急，常伴有明确诱因，如感染、药物、溶血等，当诱因去除后往往能在 2 个月内自行缓解，骨髓中可见巨大红细胞。

4. Fanconi 贫血：常在婴幼儿期发病，伴有严重贫血和先天畸形，需要和 Diamond - Blackfan 贫血鉴别。但发病较 Diamond - Blackfan 贫血迟，常累及“三系”造血。临床上除了贫血外，出血和感染常见，且先天畸形较 Diamond - Blackfan 贫血常见而严重，核型改变常见。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

治疗原则为去除病因，免疫抑制治疗。

1. 病因和对症支持治疗：临床上考虑为药物相关性纯红再障的患者，应立即停用一切可疑的药物。对于伴有胸腺瘤的患者，宜手术切除，部分患者可在胸腺瘤切除后自行缓解。治疗其他肿瘤性疾病和结缔组织病等。ABO 血型不合的造血干细胞移植后纯红再障可行血浆置换。贫血严重者可输注红细胞悬液。

2. 免疫抑制治疗：①糖皮质激素，一线治疗方案。泼尼松每日 1 mg/kg，分次口服，40%患者可以获得缓解。也可大剂量泼尼龙短程冲击。②环孢素 A(CsA)，每日 5～10 mg/kg，监测 CsA 浓度波动在 200～400 ng/ml。缓解率约为 65%。③抗胸腺细胞球蛋白与抗淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)，有效率约为 50%，注意药物不良反应，如发热、血清病和血小板减少等。④细胞毒药物，如环磷酰胺、甲氨蝶呤等，可用于糖皮质激素治疗无效的患者，也可和糖皮质激素联合使用。注意药物引起的骨髓抑制以及长期用药导致的二次肿瘤。

3. 大剂量静脉免疫球蛋白：每日 0.4 g/kg，连用 5 天，3 周后可重复。

（二）治疗中注意事项及预后

长期贫血患者需注意贫血性心脏病，反复输血者需注意防治继发性血色病。合并胸腺瘤的患者在手术切除后约有50%的患者可纠正贫血。免疫抑制剂治疗需持续较长时间。

## 七、病例介绍

患者，男性，49岁。因头晕、面黄、乏力6月余就诊。患者6个月前无诱因出现头晕、面黄、乏力，无头痛、心悸、气促、鼻衄、齿龈渗血等。在外院查血常规示WBC $3.7\times10^9$/L，Hb 55 g/L，网织红细胞0.02%，PLT $118\times10^9$/L；酸溶血试验、糖水试验、Coombs试验阴性，血红蛋白电泳未见异常。骨髓细胞学示粒系增生明显活跃，形态正常，红系增生明显低下，原幼红细胞<2.5%，巨核系正常。骨髓细胞染色体检查为正常核型46，XY。诊断“纯红细胞再生障碍性贫血”，给予CsA 300 mg/d、泼尼松50 mg/d、安雄40 mg（每日3次）、促红细胞生成素1万单位（隔日一次）等药物治疗，并多次输血等支持治疗，效果欠佳，Hb维持在50 g/L。为进一步诊治收入院。患者1982～1984年在核染料厂进行废水处理，1984年至今在核电站工作，有放射性物质接触史。入院后查体：库欣面容，重度贫血貌，全身皮肤、黏膜未见黄染、皮疹和出血点。全身浅表淋巴结未及肿大，胸骨无压痛。全腹软，无压痛及反跳痛，肝脾肋下未及。双下肢无水肿，关节无肿胀畸形。入院后查血常规示WBC $3.9\times10^9$/L，Hb 62 g/L，PLT $122\times10^9$/L；Coombs试验阴性，酸溶血试验阴性，红细胞CD55、CD59表达正常，T细胞亚群：$CD4^+/CD8^+$为0.67。胸部CT增强示前胸骨后可见一个1.2 cm×2.0 cm大小类圆形软组织。

诊断：①纯红细胞再生障碍性贫血；②胸腺瘤。后转入胸心外科行胸腺瘤切除术，术后1个月复查血常规示WBC $8.2\times10^9$/L，Hb 95 g/L，PLT $122\times10^9$/L。

（胡晓霞　吕书晴）

# 第五章　溶血性贫血

## 第一节　概　　述

溶血(hemolysis)是指红细胞由于自身异常或外部因素遭到破坏，寿命缩短的过程。溶血超过骨髓正常造血6～8倍的代偿能力时，引起贫血即为溶血性贫血。溶血发生而骨髓尚能代偿时，可无贫血，称为溶血性疾病。按病因可分为先天遗传性溶血和后天获得性溶血；按发病机制可分为红细胞自身膜、酶、血红蛋白异常所致的溶血和由于免疫、血管、生物、理化等外部因素所致的溶血；按红细胞破坏部位可分为血管内溶血和血管外溶血，后者主要在脾脏由单核-巨噬细胞系统破坏。

### 一、问诊要点

1. 起病情况，引起溶血的物理、机械、化学、感染和输血等红细胞外部因素；急性溶血者寒战、高热、腰背酸痛、酱油色尿等表现；慢性溶血者黄疸、脾大、胆结石等情况，长期贫血所致各系统相应表现。

2. 人工心脏瓣膜手术、血管炎、自身免疫性疾病等病史；输血史及特殊药物应用史；儿童生长发育情况；家族遗传史。

### 二、查体要点

1. 观察皮肤、黏膜、巩膜颜色，可有苍白、黄染。
2. 肝脾肿大情况，慢性者可有肝脾肿大。
3. 遗传性溶血患者可有发育异常。

### 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：多为正细胞正色素性贫血，部分遗传性溶血性贫血可为小细胞性贫血，反复溶血并叶酸缺乏时可为大细胞性，网织红细胞比例增加，血涂片可见有核红细胞，严重溶血时尚可见到幼粒细胞。

2. 血清胆红素：溶血伴有的黄疸称溶血性黄疸，以血清游离胆红素升高为主，结合胆红素少于总胆红素的15%。慢性患者由于长期高胆红素血症导致肝功能损害，可合并肝细胞性黄疸。

3. 尿常规：尿胆原增多，而胆红素阴性。急性血管内溶血尿隐血阳性，慢性血管内溶血尿含铁血红素(Rous试验)可阳性。

4. 粪常规：血管外溶血粪胆原排出可增多。

5. 骨髓细胞学检查：骨髓红系代偿性增生。

6. 红细胞具有缺陷：针对红细胞膜、酶、血红蛋白异常的各项实验室检查。

7. 抗人球蛋白试验(Coombs 试验)：考虑自身免疫性溶血时需行该检查。

(二) 次选检查

1. 红细胞寿命测定：红细胞寿命缩短，红细胞的寿命可通过$^{51}Cr$标记的方法进行测定。

2. 血清游离血红蛋白：急性血管内溶血时升高。

3. 结合珠蛋白：急性血管内溶血时降低。

4. 腹部 B 超：慢性反复发作者可有肝脾肿大、胆结石。

5. 抗核抗体等自身免疫指标：部分自身免疫性溶血患者可以合并系统性红斑狼疮等结缔组织病，特别是中青年女性，建议筛查。

**四、诊断**

1. 有红细胞破坏增多的证据。

2. 红系代偿增生。

3. 红细胞缺陷或寿命缩短的证据。

**五、鉴别诊断**

1. 非溶血性黄疸：如家族性非溶血性黄疸(Gilbert 综合征)以游离胆红素增高为主，但缺乏实验室诊断溶血的三方面证据，可予鉴别。

2. 幼红幼粒细胞性贫血伴网织红细胞增多：如骨髓转移瘤等，有原发病的表现，无溶血的三方面证据，可予鉴别。

(吕书晴)

## 第二节　自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia，AIHA)是免疫系统识别功能紊乱，自身抗体和(或)补体吸附于红细胞表面而引起的溶血性贫血。根据致病抗体作用于红细胞时所需温度的不同，可分为温抗体型和冷抗体型。根据病因可分为原发性和继发性。

**一、问诊要点**

1. 起病情况，近期感染病史，特别是病毒、支原体感染史；接触某些药物(如抗生素、甲基多巴、氟达拉滨等)、寒冷刺激等诱因；急性起病者有无寒战、高热、腰背酸痛、酱油色尿等；慢性者反复黄疸、脾大等情况；发热，皮疹，关节肿痛，淋巴结肿大，雷诺现象等；长期贫血所致各系统相应表现。

2. 结缔组织病、淋巴系统肿瘤、其他系统肿瘤以及支原体、病毒、梅毒等感染病史；输血史，药物接触和过敏史；女性患者异常妊娠及流产史；家族史。

**二、查体要点**

1. 观察皮肤、黏膜、巩膜颜色，可有苍白、黄染；冷抗体型可有雷诺现象。

2. 慢性者可有肝脾肿大。

3. 继发于结缔组织病和淋巴增殖性疾病者常伴关节肿胀、淋巴结肿大等原发病的体征。

## 三、辅助检查

（一）首选检查

1. 血常规：正细胞正色素性贫血，贫血程度不一，网织红细胞比例增加，血涂片可见有核红细胞和球形红细胞，白细胞多正常，急性溶血可增加。

2. 血清胆红素：升高，以游离胆红素为主。

3. 抗人球蛋白试验(Coombs 试验)：直接法阳性，主要为抗 IgG 和抗 C3 型，少部分为 IgA 型，间接试验可阳性或阴性。

4. 冷凝集试验：冷凝集素综合征时阳性，为 IgM 抗体，20℃时最活跃，可直接在血循环中发生红细胞凝集反应，导致血管内溶血，常继发于支原体肺炎及传染性单核细胞增多症。

5. 冷热溶血试验：阵发性冷性血红蛋白尿患者阳性，为一种特殊的 IgG 冷抗体，20℃以下时冷抗体吸附于红细胞上并激活补体，当温度达到 37℃时即发生溶血，多继发于病毒或梅毒感染。

（二）次选检查

1. 骨髓细胞学检查：红系代偿性增生。

2. 再生障碍性贫血危象时网织红细胞极度减少，血象呈全血细胞减少，骨髓增生低下，可见巨大原红细胞。

3. 尿隐血、含铁血红素：冷抗体型为血管内溶血，可阳性。

4. 腹部 B 超：部分患者可有肝脾肿大。

5. 抗核抗体等自身免疫指标：部分患者可以合并系统性红斑狼疮等结缔组织病，特别是中青年女性，建议筛查。

6. 病毒、梅毒等筛查。

7. 肿瘤筛查。

## 四、诊断

1. 有溶血性贫血的临床表现和实验室检查证据。

2. Coombs 试验直接法阳性。

3. 近 4 个月内无输血或可疑药物接触史。

4. Coombs 试验阴性，但临床表现符合，糖皮质激素或切脾有效，除外其他原因的溶血性贫血，可诊断 Coombs 试验阴性的自身免疫性溶血性贫血。

## 五、鉴别诊断

1. Evans 综合征：即自身免疫性溶血性贫血合并免疫性血小板减少性紫癜，有血小板减少，血小板相关抗体阳性。

2. Coombs 试验阴性者需与以下疾病鉴别：①阵发性睡眠性血红蛋白尿症，酸溶血试验、蔗糖溶血试验阳性，流式细胞术检测红细胞 CD55、CD59 表达缺失。②遗传性球形红细胞增多症，阳性家族史，外周血球形细胞增多，红细胞渗透脆性降低可鉴别。

## 六、治疗

（一）治疗原则和方法

治疗原则为去除病因，避免感染，冷抗体型注意保暖，合理用药。

1. 糖皮质激素：温抗体型 AIHA 首选的治疗方法。泼尼松每日 1～1.5 mg/kg，分次口服，红细胞数恢复正常后逐渐减量，最后 5～10 mg/d，维持 6 个月。如出现复发，则至少需恢复至先前最后一次有效剂量。80%的患者有效，但停药后仅 20%以下的患者能保持长期缓解；治疗 3 周无效者应更换其他疗法。

2. 脾切除：如出现糖皮质激素治疗无效、糖皮质激素维持量大于泼尼松 20 mg/d、糖皮质激素使用禁忌等均可考虑切脾。禁忌证为①年龄小于 2 岁；②妊娠期；③因其他疾病不能耐受手术。

3. 免疫抑制剂：主要用于糖皮质激素和脾切除后疗效不佳的患者，或不适合糖皮质激素和切脾治疗的患者，或糖皮质激素维持量大于泼尼松 10～20 mg/d。

（1）硫唑嘌呤。100～150 mg/d，10 日以上起效，4 周无效需更换药物。

（2）环磷酰胺。每日 1.5～2 mg/kg，口服或 400～600 mg，静脉注射，每 3～4 周一次，4 周无效需更换药物。

（3）环孢素 A。每日 2.5～5 mg/kg，分 2 次口服，根据血药浓度调整剂量。

4. 达那唑：是一种雄激素的衍生物，部分患者有效，300～600 mg/d，分 3 次口服，2～3 月起效。

5. 大剂量静脉滴注丙种球蛋白：每日 0.4 g/kg，连用 5 日，可使红细胞数在短期内快速上升，但疗效不能持久，常用于溶血危象等需短时间获缓解者。

6. 抗 CD20 单克隆抗体（利妥昔单抗）：375 mg/m$^2$，静脉滴注，每周 1 次，连续 4 周。应用于难治性患者，主要通过清除 CD20 阳性的 B 淋巴细胞、抑制抗体产生来减少红细胞破坏。

（二）治疗中注意事项

应注意监测血常规、网织红细胞计数，并补充造血原料叶酸，注意监测和防治激素和免疫抑制剂的不良反应。AIHA 患者输血后多有严重反应，甚至加重溶血，因为红细胞的自身抗体可同样破坏输入的红细胞，因此输血仅适用于暴发型 AIHA、溶血危象以及极重度贫血短期内可能危及生命者，输血前应严格交叉配伍试验，自身抗体的血型抗原特异性以及体内有无同族抗体等均需详加检查，最好输注洗涤红细胞以免血浆中的补体加剧溶血。冷抗体型以保暖，支持治疗，免疫抑制剂及原发病治疗为主，输血时应预热到 37℃方可输入。

## 七、病例介绍

患者，女性，46 岁，因头晕、乏力、皮肤巩膜黄染 1 周就诊。患者 1 周前出现头晕、乏力、皮肤巩膜黄染，2 周前有“上呼吸道感染”，曾服用“头孢”抗感染治疗。无发热、鼻衄、齿龈渗血、咳嗽、胸闷、心悸等，在外院查血常规示 Hb 78 g/L，WBC、PLT 正常，二便正常，纳差、睡眠差。查体：中度贫血貌，皮肤巩膜黄染，无皮疹、出血点、瘀斑等，浅表淋巴结无肿大，胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝脾肋下未及，关节无红肿畸形。血常规示 WBC 7.8×10$^9$/L，中性粒细胞 71%，Hb 72 g/L，MCV 86 fl，MCH 30 pg，MCHC 333 g/L，

网织红细胞比例 12%，PLT $242\times10^9$/L，血液生化示总胆红素 81.9 μmol/L，直接胆红素 11.1 μmol/L，乳酸脱氢酶 588 U/L，病毒标志物、肿瘤标志物阴性，抗核抗体、抗 ENA 抗体、类风湿因子阴性，血清铁蛋白、叶酸、维生素 $B_{12}$ 正常，Coombs 试验抗 IgG、C3 阳性。胸片、腹部 B 超未见异常。骨髓涂片示骨髓红系增生活跃。

诊断为自身免疫性溶血性贫血。给予泼尼松 60 mg/d，分次口服，1 周后复查血常规示 Hb 恢复正常水平，网织红细胞比例 3%，泼尼松逐渐减量，1 年后停药。

（吕书晴）

## 第三节　阵发性睡眠性血红蛋白尿症

阵发性睡眠性血红蛋白尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH）是获得性造血干细胞克隆性基因突变，异常血细胞糖化磷脂酰肌醇（GPI）合成障碍，使得血细胞膜出现 GPI 连接蛋白缺陷，对补体异常敏感而被破坏，导致慢性持续性血管内溶血，常有阵发性、睡眠后血红蛋白尿发作（补体作用最适宜的 pH 值是 6.8～7.0，睡眠时酸性代谢产物积聚，溶血加重），全血细胞减少，可有血栓形成。男性患者显著多于女性，发病高峰 20～40 岁，我国华北和东北较常见。少部分患者可转化为再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、急性白血病。

### 一、问诊要点

1. 起病情况（多隐匿），头晕、乏力、心慌、气促、皮肤巩膜黄染等慢性溶血性贫血表现，酱油色尿或红葡萄酒样尿、腰背酸痛、发热、恶心呕吐等急性血管内溶血表现，常于睡眠后发作，发作诱因如劳累、精神紧张、手术、感染、月经期、进食酸性食物、药物、饮酒等。血小板减少引起的皮肤黏膜等出血倾向；粒细胞减少引起的反复感染表现；肝静脉系统、脑、肠系膜、肢体各部位静脉血栓形成的表现。

2. 感染史，血栓性疾病史，输血史，手术史，饮酒史，铁剂、维生素 C、阿司匹林、氯化铵、磺胺药等服用史，女性月经及生育史，家族史。

### 二、查体要点

1. 观察皮肤、黏膜、巩膜颜色，可有苍白、黄染、出血点、瘀斑等。
2. 肝脾肿大情况。
3. 长期贫血者心脏增大体征。
4. 静脉血栓形成者相应部位的体征。
5. 感染部位的体征。

### 三、辅助检查

（一）首选检查

1. 血常规：多为中重度贫血，因尿中丢铁过多，一般呈小细胞低色素性贫血，网织红细胞比例增加可不显著，常伴粒细胞减少、血小板减少而表现为全血细胞减少。

2. 骨髓细胞学检查：三系增生活跃，以红系增生明显。有时可增生低下，表现为再障-

PNH 综合征。

3. 血清胆红素：升高，以游离胆红素为主。

4. 血清游离珠蛋白增高，结合珠蛋白降低，尿含铁血黄素试验(Rous 试验)阳性，急性溶血时尿血红蛋白(尿隐血试验)阳性，尿胆原可轻度增加。

5. 补体敏感性增高试验：酸溶血试验(Ham 试验)特异性高，但敏感性差。蛇毒因子溶血试验特异性强，敏感性也较高。糖水溶血试验敏感性高，但特异性差。

6. 流式细胞术检查血细胞 CD55、CD59 表达：红细胞、淋巴细胞、粒细胞、单核细胞的细胞膜上 CD55、CD59 表达下降。

(二) 次选检查

1. 抗人球蛋白试验(Coombs 试验)：阴性，可与自身免疫性溶血性贫血鉴别。

2. 冷凝集试验：阴性，可与继发于支原体肺炎及传染性单核细胞增多症等的冷凝集素综合征时的血管内溶血鉴别。

3. 冷热溶血试验：与阵发性冷性血红蛋白尿患者鉴别。

4. 红细胞盐水渗透试验、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性测定等：与遗传性溶血性贫血鉴别。

5. 腹部 B 超：部分患者可有肝脾肿大。

6. 抗核抗体等自身免疫指标、病毒、梅毒、肿瘤等筛查。

## 四、诊断

1. 临床表现符合 PNH。

2. 实验室检查：①Ham 试验、蛇毒因子溶血试验、糖水试验、Rous 试验或尿隐血试验中 2 项以上阳性或一项 2 次以上阳性且能排除其他原因的溶血。②流式细胞术检查外周血 $CD59^-$ 或 $CD55^-$，中性粒细胞或红细胞>10%(5%～10%为可疑)。

若临床表现符合，实验室检查符合①项或②项者皆可诊断，①、②两项可以相互佐证。

## 五、鉴别诊断

1. 再生障碍性贫血(AA)：再生障碍性贫血时网织红细胞降低，骨髓增生减低，巨核细胞缺如，尿隐血、Rous 试验阴性，Ham 试验、糖水试验等阴性，流式细胞术检查血细胞 CD55、CD59 表达正常。但 AA 和 PNH 可相互转化，或兼有两者的特征，均称为 AA-PNH 综合征。①AA 转化为 PNH：原有肯定的 AA，转为可确定的 PNH，AA 的表现已不明显；②PNH 转化为 AA：原有肯定的 PNH，转为明确的 AA，PNH 的表现已不明显；③PNH 伴 AA 特征：临床和实验室检查说明病情以 PNH 为主，但伴有骨髓一个或一个以上部位增生低下，网织红细胞不增高等 AA 表现；④AA 伴 PNH 特征：临床和实验室检查说明病情以 AA 为主，但具有 PNH 的实验诊断阳性结果。

2. 骨髓增生异常综合征(MDS)：个别 PNH 患者骨髓可有病态造血，甚至骨髓原始粒细胞轻度增多或在外周血中有少量原始粒细胞。但一般为一过性，极个别患者可完全转变为 MDS。某些 MDS 患者可具有类似 PNH 的异常血细胞，但其基本特征仍以 MDS 为主，很少发生典型的血红蛋白尿或 PNH 的表现。

3. 缺铁性贫血：PNH 因长期反复血红蛋白尿而丢失铁，常伴有缺铁现象，但与缺铁性

贫血不同，补铁不能彻底纠正贫血。

4. 营养性巨幼细胞性贫血：PNH 因反复溶血，骨髓过度代偿增生，叶酸相对不足，可伴有巨幼细胞性贫血，但补充叶酸不能完全纠正贫血。

5. 冷抗体型自身免疫性溶血性贫血：阵发性冷性血红蛋白尿为受冷后发作血红蛋白尿，冷热溶血试验阳性，酸溶血试验阴性，CD55、CD59 表达正常。冷凝集素综合征常继发于支原体肺炎及传染性单核细胞增多症，为 IgM 抗体，20℃时最活跃，急性发作时出现一过性血管内溶血和血红蛋白尿，冷凝集试验阳性。

6. 温抗体型自身免疫性溶血性贫血：Coombs 试验阳性，酸溶血试验阴性，CD55、CD59 表达正常，糖皮质激素治疗疗效良好。个别自身免疫性溶血性贫血患者可有酸溶血试验阳性等，较衰老红细胞表面 CD55、CD59 表达降低，可能与红细胞自身抗体有关，一般连续随访后转为阴性。

7. 遗传性溶血性贫血：葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者多有家族史，多为幼儿期发病，可有急性血管内溶血、血红蛋白尿，溶血多为自限性，多于 1～2 周内好转，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性降低，而酸溶血试验阴性，CD55、CD59 表达正常。遗传性球形红细胞增多症患者有阳性家族史，外周血球形细胞增多，红细胞渗透脆性降低，酸化甘油试验阳性，而酸溶血试验阴性，CD55、CD59 表达正常。

## 六、治疗

### （一）治疗原则和方法

避免诱因、纠正贫血、处理并发症、控制急性溶血发作，部分病例可考虑行造血干细胞移植。

1. 对症支持：去除诱因，抗感染，处理休克、急性肾功能衰竭、出血、栓塞等并发症。贫血严重时需输注经生理盐水洗涤 3 次的浓缩红细胞，不能输注全血、血浆或普通的少浆血，以免补充补体或抗体加重溶血。

2. 控制溶血发作：急性溶血时予碳酸氢钠口服或静脉滴注；糖皮质激素，泼尼松 30～45 mg/d，分次口服，缓解后逐渐减量，部分患者需要一定维持量；维生素 E 100 mg，口服，3 次/d，稳定红细胞膜。低分子右旋糖酐 500 ml/d，静脉滴注，可减轻溶血，无活动性出血时可考虑应用，有血栓形成者尤其适用，可同时应用肝素、双嘧达莫（潘生丁）等抗凝。

3. 免疫抑制剂：单用或联合应用环孢素 A、抗胸腺细胞球蛋白、抗淋巴细胞球蛋白等，对骨髓增生低下的患者疗效较好。

4. 促进造血：对骨髓增生低下者适用。雄激素，如十一酸睾丸酮（安雄）、康力龙、达那唑等。造血细胞因子，如促红细胞生成素（EPO）、粒系集落刺激因子（G-CSF）等。

5. 补充造血原料：反复溶血需补充叶酸，长期慢性溶血可合并缺铁，但补铁易诱发溶血危象，主张小剂量（普通剂量的 1/10～1/5）谨慎应用。

6. 造血干细胞移植：是唯一可以治愈本病的方法，但有一定的风险和并发症，适用于严重难治性病例、反复严重血管栓塞病例或向 AA、MDS 转化的病例。

### （二）治疗中注意事项和预后

应注意避免劳累、紧张、上呼吸道感染、进食酸性食物和药物，密切监测血常规、尿隐血，注意监测和防治激素和免疫抑制剂的不良反应。多数患者长期有中重度贫血，约 10%患者

可获自然缓解。向 AA、MDS、急性白血病转化者预后较差。

## 七、病例介绍

### 病例一

患者，男性，44 岁，江苏籍。因皮肤瘀斑、牙龈渗血 2 个月余入院。患者入院前 2 个月无明显诱因全身出现出血点及瘀斑，反复牙龈渗血，无明显头晕、乏力、酱油色、呕血、黑便等。在当地查血常规示 WBC $7.4\times10^9$/L，Hb 102 g/L，PLT $242\times10^9$/L，骨髓检查示巨核系成熟障碍，考虑“免疫性血小板减少性紫癜”，予“泼尼松”治疗，效果不佳。查酸溶血试验阳性、糖水试验阳性、血清游离血红蛋白升高，复查骨髓示增生低下，胸骨穿刺造血增生活跃、巨核细胞成熟障碍，予“地塞米松、养血饮、利血生”等治疗，效果不佳，为进一步诊治收入我院。查体：双下肢皮肤散在瘀斑，巩膜无明显黄染，浅表淋巴结无肿大，胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝脾肋下未及，关节无红肿畸形。入院查血常规示 WBC $7.2\times10^9$/L，Hb 108 g/L，MCV 115 fl，MCH 40 pg，MCHC 345 g/L，网织红细胞比例 3.7%，PLT $29\times10^9$/L，血液生化示总胆红素 7.6 μmol/L，直接胆红素 2.6 μmol/L，丙氨酸氨基转移酶 208 U/L，天冬氨酸氨基转移酶 49 U/L，乳酸脱氢酶 457 U/L，病毒标志物、肿瘤标志物阴性，抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 ENA 抗体、类风湿因子阴性，血清叶酸、维生素 $B_{12}$ 正常，Coombs 试验阴性，酸溶血试验阳性，尿含铁血黄素试验阴性，流式细胞术检测 CD55、CD59 双阴性红细胞 35%。骨髓细胞染色体核型正常，骨髓穿刺涂片及活检示低增生性骨髓象。胸片、腹部 B 超未见异常。

诊断：再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征。予复发皂矾丸、螺旋藻、养血饮、十一酸睾丸酮、叶酸等药物治疗 6 周后复查血常规示 WBC $9.4\times10^9$/L，Hb 130 g/L，PLT $81\times10^9$/L。

### 病例二

患者，男性，27 岁，湖北籍。因皮肤黄染 6 个月，进行性乏力 5 个月，高热、酱油色尿 3 天入院。患者入院前 6 个月无明显诱因出现皮肤黄染，5 个月前出现乏力，并进行性加重，无皮肤紫癜、牙龈渗血、酱油色尿等。1 个月前在当地查血常规示 WBC $2.1\times10^9$/L，中性粒细胞 32.6%，淋巴细胞 58.8%，Hb 70 g/L，PLT $60\times10^9$/L，尿胆原阳性，血液生化示总胆红素 84 μmol/L，直接胆红素 10 μmol/L，丙氨酸氨基转移酶 43 U/L，Rous 试验阴性，骨髓检查示增生活跃，以红系为主，少数呈巨幼变。予“叶酸、维生素 $B_{12}$、维生素 $B_6$、维生素 C、琥珀酸亚铁、利血生”等治疗，效果不佳。3 天前出现寒战、高热，体温 39℃，咳嗽、无痰，伴腰背部酸痛、头晕、乏力，一度出现酱油色尿，查胸片正常，WBC $1.3\times10^9$/L，Hb 65 g/L，PLT $79\times10^9$/L，Coombs 试验阴性，血清铁 11.5 μmol/L，总铁结合力 54.4 μmol/L，予抗感染治疗后，体温正常。为进一步诊治收入我院。入院后查体：贫血貌，皮肤巩膜黄染，全身皮肤无出血点及瘀斑，浅表淋巴结无肿大，胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝脾肋下未及，关节无红肿畸形。入院后患者多次小便呈浓茶样，伴腰背部酸痛。复查血常规示 WBC $1.6\times10^9$/L，Hb 59 g/L，MCV 108 fl，MCH 40 pg，MCHC 321 g/L，网织红细胞比例 3.4%，PLT $68\times10^9$/L，血液生化总胆红素 43 μmol/L，直接胆红素 6.3 μmol/L，乳酸脱氢酶 875 U/L，肾功电解质正常，HBsAg(+)、HBeAb(+)、HBcAb(+)，HCV、HIV 抗体阴性，EB 病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒、单纯疱疹病毒抗体均阴性，梅毒抗体阴性，肿瘤标志物阴性，血免疫

球蛋白定量及 C3、C4 正常，抗核抗体、抗 ds－DNA 抗体、抗 ENA 抗体、类风湿因子阴性，血清叶酸＞20 ng/ml、维生素 $B_{12}$＞2 000 pg/ml，酸溶血试验阳性，3 次尿含铁血黄素试验阳性，流式细胞术检测 CD55、CD59 双阴性红细胞 34.8%，CD55、CD59 双阳性红细胞 58.1%，$CD59^-$淋巴细胞 71.0%，$CD55^-$中性粒细胞 14.3%。骨髓细胞染色体核型正常，骨髓明显增生伴轻度病态造血骨髓象。胸片未见异常，腹部 B 超示脾略大。

诊断：阵发性睡眠性血红蛋白尿症。予泼尼松 20 mg，口服，3 次/d，同时口服维生素 E 和叶酸及抗感染治疗后，症状逐渐好转出院，嘱门诊随访，激素逐渐减量。

（吕书晴）

## 第四节　珠蛋白生成障碍性贫血

珠蛋白生成障碍性贫血，又称海洋性贫血或地中海贫血（thalassemia），是由于血红蛋白的珠蛋白链合成减少或缺乏引起的一组遗传性溶血性疾病，主要包括 α 珠蛋白生成障碍性贫血和 β 珠蛋白生成障碍性贫血，呈常染色体显性遗传。临床表现根据珠蛋白链缺失类型和程度而轻重不一，主要表现为小细胞低色素性贫血，红细胞大小不一，靶形红细胞多见，可有黄疸、脾大，但轻型患者黄疸、脾大表现不明显。α 珠蛋白生成障碍性贫血可分为静止隐匿型（4 个 α 基因缺失 1 个）、轻型（缺失 2 个 α 基因）、血红蛋白 H 病（缺失 3 个 α 基因）、胎儿水肿综合征（4 个 α 基因完全缺失）。β 珠蛋白生成障碍性贫血分为重型纯合子型和轻型杂合子型。东南亚国家和我国南方多见。

### 一、问诊要点

1. 起病时间（轻型 β 珠蛋白生成障碍性贫血 3 个月龄后开始出现症状），贫血程度，是否伴有黄疸、肝脾肿大、发育迟缓、智力障碍、头面部骨骼发育畸形等，有无感染、氧化性药物（如磺胺类、亚硝酸盐类、抗疟药等）、妊娠加重溶血现象，有无长期贫血所致各系统相应表现，诊治经过，是否有脾功能亢进引起的反复感染和出血，是否有长期高胆红素血症继发的胆囊结石、胆囊炎表现，是否有长期输血引起的继发性血色病导致的脏器损害表现。

2. 籍贯，女性患者有无流产、死胎史，家族遗传情况。

### 二、查体要点

1. 发育情况：轻型 α 珠蛋白生成障碍性贫血一般不影响发育，骨骼改变不明显。胎儿水肿综合征出现全身水肿，可伴腹水，常在出生前死亡。β 珠蛋白生成障碍性贫血纯合子型发育迟缓，骨皮质变薄、头颅增大、前额隆起、眼距增宽、鼻梁塌陷、上颌及牙齿前凸，呈现特殊面容。

2. 贫血体征、黄疸体征，肝脾是否肿大及肿大程度。

### 三、辅助检查

（一）首选检查

1. 血常规：小细胞低色素性贫血，红细胞大小不一，靶形红细胞增多，网织红细胞增多，

煌焦油蓝液温育后红细胞内可见包涵体。

2. 血清胆红素：升高，以游离胆红素为主。

3. 血红蛋白定性定量试验：α珠蛋白生成障碍性贫血静止型和轻型 HbF($\alpha_2\gamma_2$)正常、$HbA_2$($\alpha_2\delta_2$)稍低；血红蛋白 H 病 HbH($\beta_4$)占 5%～40%，Hb 电泳显示异常 H 快迁移区带，$HbA_2$ 减少，HbF 多正常；胎儿水肿综合征 Hb Bart's 占 80%以上。β珠蛋白生成障碍性贫血 HbA 减少，轻型 HbF 正常或轻度增加＜5%，$HbA_2$ 轻度增高＞3.5%；重型 HbF 高达 30%～90%，$HbA_2$ 正常、增高或减少；中间型 HbF 可达 10%。

（二）次选检查

1. 骨髓细胞学检查：红系代偿性增生，骨髓储存铁丰富。

2. 腹部 B 超：常有肝脾肿大，可有长期高胆红素血症引起的胆结石。

3. X 线检查：重型纯合子型β珠蛋白生成障碍性贫血可见颅骨板障增厚，骨皮质变薄，骨髓腔变宽，骨小梁条纹清晰似短发直立状。

4. 血清铁、总铁结合力、铁蛋白的检查有利于与缺铁性贫血鉴别。

5. α链和β链合成比率测定。

6. 珠蛋白链基因分析。

7. 家系调查。

## 四、诊断

对重型珠蛋白生成障碍性贫血和临床表现介于重型和轻型之间的中间型，根据临床表现、小细胞低色素性贫血、溶血证据、红细胞形态、血红蛋白电泳、家族遗传史可明确诊断，轻型和隐匿型常需要做基因分析才能确立诊断。

## 五、鉴别诊断

1. 缺铁性贫血：同为小细胞低色素性贫血，需行骨髓铁染色、血清铁、总铁结合力、铁蛋白的检查鉴别。

2. 其他异常血红蛋白病：也可见靶形红细胞，HbF、$HbA_2$ 轻度增高，可行红细胞酸洗脱试验、异丙醇试验、基因分析等检查鉴别。

## 六、治疗

（一）治疗原则和方法

治疗随类型和症状而异，轻型无需治疗或仅需补充适量叶酸。

1. 避免感染和服用氧化性药物。

2. 稳定红细胞膜药物，如维生素 C、维生素 E 可常规应用，协助稳定红细胞膜和提高抗氧化能力，减轻溶血。阿魏酸钠（当归素），为中药当归和川芎的有效成分，可清除氧自由基，并可和红细胞膜不饱和脂肪酸形成复合物以稳定红细胞膜，儿童剂量 150 mg/d，成人 300 mg/d，分次口服。

3. 造血原料：反复溶血造成的红细胞代偿增生可引起造血原料缺乏，主要为叶酸缺乏，可补充 5 mg/d。铁因处于循环利用状态，加上本病肠道摄铁能力增加或长期输血原因，一般处于铁过多状态，不需也不能补铁，除非有明确缺铁原因和证据。

4. γ肽链基因激活剂：激活γ肽链基因，用γ肽链替补β肽链，可用于β珠蛋白生成障碍性贫血。常用羟基脲 10 mg/(kg·d)，另盐酸山莨菪碱和丙戊酸亦具有活化作用，可联合应用。

5. α肽链合成抑制剂：β珠蛋白生成障碍性贫血患者β肽链合成减少，相对过多的α肽链沉着是溶血的重要原因。异烟肼可抑制α肽链合成，使α/β肽链比值接近正常。剂量为20～30 mg/(kg·d)，连用1周，间歇1周，若有效可酌情减量，服用过程加服维生素 $B_6$。

6. 输血：贫血严重者适当输注浓缩红细胞悬液，维持血红蛋白在 80 g/L 左右，发育中的儿童提高到 100 g/L 左右。长期反复输血可导致铁沉积，引起继发性血色病而加速患者死亡。铁蛋白大于 1 000 μg/L 应祛铁治疗。

7. 脾切除：本病溶血部位主要在脾脏，因此切脾为有效的治疗措施，合并脾功能亢进或巨脾引起压迫症状更是切脾的适应证。β珠蛋白生成障碍性贫血同时存在骨髓原位溶血，切脾疗效不如α型患者，但对重型患者可以减少输血量，延长输血间期。切脾应在6岁以后进行，以免引起致命性的感染。

8. 造血干细胞移植术：适用于重型纯合子型β珠蛋白生成障碍性贫血患者。

（二）治疗中注意事项

定期监测血常规、肝肾功能，观察肝脾肿大情况和心脏功能，积极防治感染。注意预防和治疗继发性血色病，可使用铁螯合剂，如去铁胺(defetoxamine)，可于每次输血时静脉滴注或腹部皮下输液泵持续滴注，但过早使用铁螯合剂可影响小儿骨骼发育，一般主张3岁以后或血清铁蛋白＞1 000 μg/L 才应用。轻型患者预后良好，重型患者预后较差。注意婚前检查和产前诊断，以免孕育出重型纯合子患者。

## 七、病例介绍

患者，男性，29岁，四川籍，因皮肤巩膜黄染20多年，反复右上腹痛3年就诊。患者自幼皮肤、巩膜黄染，感冒后加重，体力较同龄人差，智力正常，无酱油色尿，无心慌、气促，无反复鼻衄、齿龈渗血、呕血、黑便等。近3年反复出现右上腹疼痛，在当地医院查B超示胆囊炎、胆囊结石、脾大。为进一步诊治转来我院。查体：体型瘦弱，皮肤、巩膜明显黄染，浅表淋巴结无肿大，胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝肋下未及，脾肋下两横指。查血常规示WBC $6.4\times10^9$/L，RBC $5.06\times10^{12}$/L，Hb 86 g/L，MCV 64 fl，MCH 16.8 pg，MCHC 279 g/L，网织红细胞比例 3.8%，PLT $375\times10^9$/L，血液生化示总胆红素 113.4 μmol/L，直接胆红素 10.2 μmol/L，游离胆红素 103.2 μmol/L，氨基转移酶正常，碱性磷酸酶正常，血清铁蛋白正常。乙肝表面抗体阳性，余肝炎标志物均阴性。Coombs 试验阴性，红细胞、白细胞上 CD55、CD59 表达正常。外周血片示红细胞大小不等，浅染，见较多靶形红细胞。骨髓涂片示骨髓红系增生活跃，铁染色正常。腹部B超示胆囊炎、胆囊结石、脾大。红细胞盐水渗透脆性降低，初溶 0.42/全溶 0.15，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性正常。HbA 20.7%，HbF 0.01%，Hb 电泳见 HbH 快速迁移带。家系调查，其母亲血象为：WBC $5.64\times10^9$/L，RBC $5.44\times10^{12}$/L，Hb 117 g/L，MCV 67.6 fl，MCH 21.6 pg，MCHC 320 g/L，PLT $111\times10^9$/L。

诊断：①α珠蛋白生成障碍性贫血；②胆囊炎、胆囊结石。予口服叶酸、维生素C、维生素E、阿魏酸钠治疗，嘱可择期行胆囊和脾切除术。

（吕书晴　李津婴）

## 第五节　遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis)是一组红细胞膜先天性异常所致的溶血性疾病,其特征是自幼发病的贫血、黄疸、脾大,外周血呈球形改变的红细胞明显增多。多数患者为常染色体显性遗传,少数为隐性遗传,部分患者为新生基因突变及非典型的遗传缺陷。按遗传型和临床表型可分为杂合子的临床静止型、轻型和较严重型,纯合子的临床静止型、轻型和重型。

### 一、问诊要点

1. 起病时间,多数为婴幼儿时期发病,轻型患者可为成年发病,贫血、黄疸、脾肿大,可有发育迟缓、智力障碍、头颅畸形等,常并发胆结石、胆囊炎,成年患者可并发痛风、下肢溃疡。感染可加重溶血,引起溶血危象。某些病毒感染还可诱发再生障碍性贫血危象,出现皮疹、寒战、高热、进行性贫血、全血细胞减少等表现。

2. 家族遗传情况。

### 二、查体要点

1. 发育情况:可有发育迟缓、先天畸形如塔形头、鞍状鼻等,部分患者可合并家族性心肌病、智力障碍、脊髓退行性变。

2. 贫血体征、黄疸体征,少数患者出现皮肤红斑、腿部溃疡、痛风结节等。

3. 脾肿大程度。

4. 胆结石、胆囊炎体征。

### 三、辅助检查

(一)首选检查

1. 血常规:不同程度的贫血,平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)增高,病程早期 MCV 可明显降低,缺乏叶酸、输血、网织红细胞升高等可部分抵消或完全掩盖 MCHC 和 MCV 的变化。血片见直径小、中心淡染区缩小或消失的球形红细胞增多,一般 5%～20%,还可见杯形、碗形、球口形、棘形、蘑菇形等多种形态的异形细胞。网织红细胞计数增加,但再生障碍性贫血危象时,网织红细胞计数降低。反复溶血、妊娠等可导致叶酸缺乏,出现巨幼细胞性贫血危象。

2. 血清胆红素:升高,以游离胆红素为主。

3. 红细胞盐水渗透脆性试验:测定红细胞在低渗盐水中的抵抗能力,正常红细胞开始溶血 0.42%～0.46%,完全溶血 0.28%～0.32%。本病红细胞渗透脆性增加,多于 0.48%～0.75%开始溶血,0.36%完全溶血。一般认为,初溶值高于同期对照值 0.08%以上有诊断意义。如常温下检验结果正常,温育 24 小时后渗透脆性增加,开始溶血较对照高出 0.08%以上,也可认为有诊断意义。

(二)次选检查

1. 骨髓细胞学检查:红系代偿性增生,但再生障碍性贫血危象时红系显著减少。

2. 腹部B超：脾肿大，可有长期高胆红素血症引起的胆结石。

3. 酸化甘油试验：阳性(多在150 s以内)，敏感性高。

4. 聚丙烯酰胺凝胶电泳进行红细胞膜蛋白分析：多数患者可见一种或多种膜骨架蛋白缺少或缺失。

5. 基因突变分析。

6. Coombs试验：阴性，可与引起球形细胞增多的自身免疫性溶血性贫血相鉴别。

7. 家系调查。

## 四、诊断

1. 贫血、黄疸、脾大等临床表现。

2. 网织红细胞计数升高、游离胆红素升高、骨髓红系代偿性增生等溶血证据，MCHC增高。

3. 外周血直径小、浓染的球形红细胞增多，超过5%。

4. 红细胞渗透脆性增加，Coombs试验阴性。

## 五、鉴别诊断

1. 自身免疫性溶血性贫血：外周血也可出现球形红细胞增多，红细胞渗透脆性异常，但Coombs试验阳性，糖皮质激素治疗有效。

2. 新生儿ABO血型不相合溶血、溶血性输血反应、重度烧伤、毒蛇咬伤、梭形芽孢杆菌败血症等可出现球形红细胞增多，根据相应的病史可鉴别。

3. 其他先天性溶血性贫血如不稳定血红蛋白病，丙酮酸激酶缺乏症、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症等也可表现为渗透脆性增高，但红细胞形态改变不明显，通过异丙醇试验、酶活性测定等检查可鉴别。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

目前尚无有效的治疗药物，在溶血危象期治疗原则为输血、抗感染、补液、碱化尿液、防治休克和急性肾衰竭，在慢性期治疗原则为服用膜稳定剂如维生素E、维生素C、阿魏酸钠，补充造血原料，主要为叶酸，预防巨幼细胞性贫血危象。形态异常的红细胞主要在脾破坏，脾切除有显著疗效，可明显改善贫血，黄疸消退，网织红细胞计数接近正常，一般应在6岁以后进行。如果Hb在60～80 g/L，网织红细胞>10%，可在5岁后切脾。如果Hb<60 g/L，可考虑在3岁后切脾。

### (二) 治疗中注意事项

脾切除前，10岁以下儿童应予接种肺炎双球菌三联疫苗，术后应用抗生素预防感染，如长效苄星青霉素每月一次肌内注射。部分患者脾切除术后血小板明显增高，可予双嘧达莫、肠溶阿司匹林抗血栓治疗。

## 七、病例介绍

患者，女性，20岁，安徽籍。因皮肤、巩膜黄染近20年，发现脾大1年余就诊。患者自幼

皮肤、巩膜黄染。无头晕、乏力、心慌、气促、寒战、发热、腰背酸痛、酱油色尿等，无反复鼻衄、齿龈渗血、呕血、黑便等，1年前B超发现脾肿大，肝炎标志物阴性，肝功能示游离胆红素增高，为进一步诊治转来我院。家族史：母亲、外祖母均有黄疸，原因不明。查体：发育正常，皮肤、巩膜黄染，浅表淋巴结无肿大，胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝肋下未及，脾肋下可及。血常规示 WBC $3.2\times10^9$/L，中性粒细胞 64%，Hb 107 g/L，MCV 89 fl，MCH 32.3 pg，MCHC 361 g/L，网织红细胞比例 5.1%，PLT $117\times10^9$/L，血液生化示总胆红素 57.9 μmol/L，直接胆红素 8.0 μmol/L，间接胆红素 49.9 μmol/L。腹部B超示脾大。外周血片示红细胞体积小、浓染，球形细胞>50%。Coombs 试验阴性，酸溶血试验阴性，红细胞、白细胞上 CD55、CD59 表达正常。血红蛋白电泳正常，异丙醇试验阴性，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、丙酮酸激酶活性正常。红细胞盐水渗透脆性试验初溶 0.50%、全溶 0.36%，酸化甘油溶血试验(AGLT50)90 s(正常参考值：>90 s)。患者母亲红细胞形态：球形细胞>20%。

诊断：遗传性球形细胞增多症。给予口服叶酸、维生素E、维生素C，嘱可择期切脾。

（吕书晴　李津婴）

## 第六节　葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(glucose-6-phosphate dehydrogenase，G6PD)是遗传性红细胞酶缺陷引起的先天性溶血性贫血中发病率最高的一种。北非、地中海、中东、东南亚地区为高发区，在我国，华南、西南地区为高发区。临床上分为五型①先天性非球形红细胞性溶血性贫血；②蚕豆病；③新生儿高胆红素血症；④药物性溶血；⑤感染性溶血。为X染色体伴性不完全显性遗传，男性患者多于女性。G6PD 酶活性降低，还原型辅酶Ⅱ(NADPH)生成减少，还原型谷胱甘肽(GSH)等抗氧化物质缺乏，导致高铁血红素生成和珠蛋白变性，形成海因(Heinz)小体附着于红细胞膜，红细胞变形性降低，在肝脾破坏产生血管外溶血，若氧化剂强烈，直接氧化含巯基的膜蛋白和酶，即产生血管内溶血。G6PD是细胞年龄依赖性酶，酶活力随红细胞衰老而逐渐下降，衰老红细胞对氧化物质很敏感，氧化损伤后导致急性溶血发作，衰老红细胞可于数天内破坏殆尽，骨髓红系代偿性增生，产生大量年轻红细胞，不易受氧化损伤，溶血可自行减轻以至终止。

### 一、问诊要点

1. 起病时间，发病诱因如食用蚕豆、接触氧化性药物(磺胺类、抗疟药、硝基呋喃类、解热镇痛药、维生素K、丙磺舒、奎尼丁、苯妥英钠、氨苯砜、樟脑丸等)，婴幼儿母乳喂养时母亲接触蚕豆和氧化性药物情况，病毒或细菌感染，劳累、糖尿病酮症酸中毒等。溶血和贫血的表现如头昏、乏力、发热、腰背酸痛、腹痛、恶心、呕吐、黄疸、酱油色尿、心悸、气促，严重者休克、急性肾衰竭表现。疾病缓解过程。

2. 籍贯，糖尿病、心肌梗死等病史，家族遗传情况。

### 二、查体要点

1. 贫血体征、黄疸体征。

2. 肝脾肿大情况。

3. 急性溶血时生命体征等。

## 三、辅助检查

（一）主要检查

1. 血常规：不同程度的贫血，网织红细胞计数增加，外周血片可见红细胞碎片。白细胞数可正常或升高，出现核左移。

2. 血清胆红素：升高，以游离胆红素为主。

3. 尿液检查：急性血管内溶血时尿隐血阳性，红细胞阴性，慢性血管内溶血尿含铁血黄素阳性。

4. G6PD 缺乏筛选试验：

（1）高铁血红蛋白还原试验。G6PD 活性正常者，还原率在 75%以上，脐血在 78%以上；中间缺乏值（杂合子）为 74%～31%，脐血为 77%～41%；严重缺乏值为 30%以下，脐血为 40%以下。简单易行，但敏感性低且特异性较差。

（2）荧光斑点试验。G6PD 酶活性正常者，10 分钟内出现荧光；中间缺乏值 10～30 分钟出现荧光；严重缺乏值，30 分钟不出现荧光。敏感性和特异性较高，但对试剂要求较高。

（3）硝基四氮唑蓝纸片法。G6PD 酶活性正常者，滤纸变紫蓝色；中间缺乏值呈淡紫蓝色；严重缺乏值，仍呈红色。敏感性和特异性较高，但凭肉眼辨色，影响因素较多。

（4）变性珠蛋白小体（海因小体）生成试验。特异性较差，阳性也可见于珠蛋白生成障碍性贫血、不稳定血红蛋白病、GSH 缺乏等。

5. G6PD 活性定量测定：可作为确诊依据。WHO 推荐的 Zinkham 法，正常值为（12.1±2.09）U/gHb（37℃）；国际血液学标准化委员会（ICSH）推荐的 Glock 和 Mclean 法，正常值为（8.34±1.59）U/gHb（37℃）。

（二）次要检查

1. 骨髓细胞学检查：红系代偿性增生。

2. 腹部 B 超：可有肝脾肿大。

3. 基因分析。

4. 家系调查。

## 四、诊断

（一）G6PD 缺乏的实验诊断标准

1. 一项筛选试验 G6PD 活性属严重缺乏值。

2. 一项 G6PD 活性定量测定活性较正常平均值下降 40%以上。

3. 两项筛选试验 G6PD 活性均属中间缺乏值。

4. 一项筛选试验 G6PD 活性属中间缺乏值，有明确的家族史。

5. 一项筛选试验 G6PD 活性属中间缺乏值，40%的红细胞有海因小体，每个红细胞有 5 个或 5 个以上的海因小体，并排除血红蛋白病。

符合上述任何一项者，均可确定 G6PD 缺乏的诊断。

急性溶血期，大量新生红细胞释放入血，G6PD 活性测定可正常。如高度怀疑 G6PD 缺

乏，可测定高速离心后的低层红细胞 G6PD 活性，或低渗处理后的溶血液 G6PD 活性，或急性溶血后 2～3 个月复查 G6PD 活性。

（二）G6PD 缺乏的临床分型

1. 先天性非球形红细胞性溶血性贫血：①自幼发生的慢性溶血，具有贫血、黄疸、脾大三大特征，部分病例可能为不完全表现，感染、氧化性药物可加重溶血。②G6PD 活性属严重缺乏值。③排除其他先天性溶血性贫血。

2. 蚕豆病：①半个月内有进食蚕豆史。②有急性溶血的证据。③符合 G6PD 缺乏的实验诊断标准。

3. 新生儿高胆红素血症：①出生后早期（多为 1 周内）发生黄疸，成熟儿的血清总胆红素在 205.2 μmol/L 以上，未成熟儿在 256.5 μmol/L 以上，主要为间接胆红素增多。②有溶血的其他证据。③符合 G6PD 缺乏的实验诊断标准。

4. 药物性溶血：①2 天内有服用或接触可疑药物史。②有急性溶血的证据。③符合 G6PD 缺乏的实验诊断标准。

5. 感染性溶血：①有细菌、病毒等感染诱因。②有急性溶血的证据。③符合 G6PD 缺乏的实验诊断标准。

## 五、鉴别诊断

1. 自身免疫性溶血性贫血：G6PD 活性正常，Coombs 试验阳性，糖皮质激素治疗有效。

2. 阵发性睡眠性血红蛋白尿：表现为全血细胞减少，酸溶血试验、蔗糖试验阳性，红细胞上 CD55、CD59 表达下降。

3. 新生儿血型不相合溶血：新生儿和母亲 ABO 或 Rh 血型不合。Rh 血型不合溶血的新生儿血清 Coombs 试验阳性，母亲血清中有和患儿红细胞 Rh 血型抗原相应的免疫抗体。

4. 遗传性球形细胞增多症：外周血球形细胞显著增多，红细胞渗透脆性增高，自溶试验阳性，脾切除有显著疗效。

5. 不稳定血红蛋白病：海因小体阳性，异丙醇试验阳性，电泳可分离出异常血红蛋白成分。

## 六、治疗

（一）治疗原则和方法

无溶血时不需治疗，注意避免食用蚕豆、接触氧化性药物，预防感染。急性溶血时治疗原则为输血、抗感染、补液、碱化尿液、防治休克和急性肾衰。新生儿高胆红素血症可采取血液置换、光照疗法、苯巴比妥注射等。

（二）治疗中注意事项和预后

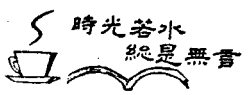
溶血多为自限性，急性溶血时可因严重贫血和急性肾衰死亡，输血时注意确保血源无 G6PD 缺陷，否则会导致再次溶血，注意观察黄疸程度，监测生命体征、尿量、血常规、网织红细胞计数、肝肾功能、电解质、尿常规。本病切脾通常无效。

## 七、病例介绍

患儿，男性，3 岁，父亲河南籍，母亲广西籍。因发热、酱油色尿 2 天就诊。患儿 2 天前进

食蚕豆后当夜出现发热，体温 38.0℃，伴恶心、呕吐、酱油色尿，无咳嗽、腹痛、腹泻、鼻衄、齿龈渗血、皮肤紫癜等。当日查血常规示 WBC $15.5\times10^9$/L，RBC $2.65\times10^{12}$/L，Hb 73 g/L，MCV 90 fl，MCH 27.5 pg，MCHC 303 g/L，网织红细胞比例 2%，PLT $343\times10^9$/L。发病以来纳差、精神委靡、睡眠尚可。为进一步诊治转来我院。查体：皮肤、巩膜黄染，发育可、精神差，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝脾肋下未及。辅助检查：血液生化示总胆红素 201 μmol/L，直接胆红素 34 μmol/L，间接胆红素 167 μmol/L，氨基转移酶等正常，肾功电解质正常。尿血红蛋白阳性。Coombs 试验阴性，酸溶血试验阴性，红细胞、白细胞上 CD55、CD59 表达正常。红细胞形态：中度大小不均，偶见盔形、棘变。红细胞盐水渗透脆性降低：初溶 0.42%、全溶 0.27%。红细胞 G6PD 酶活性 0.58 U/gHb，参考值（10.80 ± 1.93）U/gHb。

诊断：遗传性红细胞酶病 G6PD 缺乏症。经补液、碱化尿液等治疗后逐渐好转，2 周后黄疸消退。嘱以后避免进食蚕豆及氧化性药物，防止感染。




（吕书晴　李津婴）

# 第六章　慢性病性贫血

慢性病性贫血(anemia of chronic disease，ACD)是一种与慢性感染、炎症或肿瘤等疾病相关，以贫血为主要表现的临床综合征。其发病机制为红细胞寿命缩短，铁代谢障碍，以及炎症性细胞因子增多导致促红细胞生成素(EPO)减少、骨髓对 EPO 的反应迟钝导致骨髓对贫血的代偿性增生不足。ACD 的发病率很高，仅次于缺铁性贫血，是住院患者中最多见的一类贫血。

## 一、问诊要点

1. 贫血一般为轻度或中度，进展较慢，常为基础疾病的临床表现所掩盖。注意询问起病及病情演变情况，贫血的一般表现和各系统相应表现。慢性感染、非感染性慢性炎症性疾病和恶性肿瘤等基础疾病表现。有无缺铁性贫血、慢性失血、溶血相关表现。饮食、睡眠、大小便、体重变化情况。

2. 既往慢性感染(如肺脓肿、肺结核、亚急性感染性心内膜炎、骨髓炎、慢性尿路感染、盆腔炎、脑膜炎、慢性深部真菌病及艾滋病等)、慢性炎症性疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、风湿热、血管炎、严重烧创伤等)、恶性肿瘤等病史。必要时参照系统回顾方法，询问各系统性疾病的可能。近期特殊药物应用史、疫水接触史、输血史。饮食嗜好，女性月经情况及妊娠生育史，家族史。

## 二、查体要点

1. 患者体型及营养状态。

2. 贫血体征，注意睑结膜、口唇黏膜、甲床的色泽。

3. 原发病的体征，如局部感染灶，肺部干湿啰音；皮疹、皮损、关节肿胀畸形、浆膜腔积液；肝脾淋巴结肿大、局部异常包块等。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：大部分为轻中度贫血，也有部分贫血程度与原发病程度成正比，表现多为正细胞正色素性贫血，因为铁利用障碍，部分患者表现为小细胞低色素性贫血。

2. 骨髓细胞学检查：骨髓中红系细胞可有轻度的代偿性增生，也可表现为祖细胞增生受抑。铁染色示铁粒幼红细胞减少而巨噬细胞内的贮存铁增多。

3. 铁代谢：患者血清铁及总铁结合力均低于正常，运铁蛋白饱和度正常或稍低于正常，血清铁蛋白增高，红细胞游离原卟啉增高。

4. 血清 EPO 较相应贫血水平降低。

(二) 次选检查

1. 肝肾功能、内分泌激素、肿瘤标志物等。

2. 病原学检查：部分患者基础疾病与感染相关，可予血、中段尿、痰细菌和真菌培养以及病毒标志物、结核菌素精制蛋白衍生物(PPD)试验等检查。

3. 自身免疫指标：部分患者基础疾病为系统性红斑狼疮等结缔组织病，特别是中青年女性，建议筛查。

4. 影像学及内窥镜：如X线、B超、CT、MRI、PET/CT、胃肠镜等检查，尤其为排除恶性肿瘤时。

## 四、诊断

1. 临床表现：多为轻中度贫血；常伴有慢性感染、炎症或肿瘤。

2. 实验室检查：①正细胞正色素性贫血，或小细胞低色素性贫血，但MCV很少＜72 fl。②网织红细胞正常。③患者血清铁及总铁结合力均低于正常，运铁蛋白饱和度正常或稍低于正常，血清铁蛋白增高，红细胞游离原卟啉增高。④骨髓幼红细胞中铁粒减少，而巨噬细胞内的铁粒增多。⑤EPO水平相对不足。

## 五、鉴别诊断

1. 缺铁性贫血：ACD应主要与缺铁性贫血鉴别，后者血清铁减低，总铁结合力却增高，运铁蛋白饱和度下降，血清铁蛋白降低，骨髓可染铁缺如。

2. 铁粒幼细胞性贫血：外周血为小细胞低色素性贫血，也可为低色素和正色素两种细胞群。患者血清铁、铁蛋白及运铁蛋白饱和度均增高，总铁结合力降低。骨髓红系增生，铁染色幼红细胞内铁、外铁增多，环形铁粒幼红细胞＞15%。

3. 珠蛋白生成障碍性贫血：一般有家族史，表现为贫血、黄疸、脾大，外周血为小细胞低色素性贫血，有靶形红细胞，网织红细胞增高，以间接胆红素为主的胆红素水平增高，血清铁、转铁蛋白饱和度、铁蛋白和骨髓可染铁常增高。血红蛋白电泳可见异常条带。

4. 慢性系统性疾病继发的贫血：有明确的基础疾病所致失血、溶血、贫血、内分泌激素水平异常、肝肾功能衰竭，或药物致骨髓抑制、肿瘤浸润骨髓等贫血原因，无铁代谢障碍。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

治疗控制原发病，贫血不严重，且临床症状主要由基础疾病引起者，不需要对贫血进行特殊治疗。严重贫血患者可输血和注射人重组EPO。

1. 基础疾病治疗：如抗感染、肿瘤切除或化疗等。

2. 对症支持治疗：贫血症状严重时，可输注浓缩红细胞或少浆血，维持血红蛋白浓度在可耐受的低限。

3. 人重组EPO：可改善贫血，减少输血量，提高生活质量。开始剂量1万U每周3次，皮下或肌内注射。3周内无效，剂量可加倍，大剂量3周无效，则停用。

### (二) 治疗中注意事项和预后

单纯补铁无效，除非明确合并缺铁。在应用人重组EPO治疗时注意补充叶酸，如铁蛋白＜100 μg/L，可同时补充铁剂。预后主要取决于原发病，但改善贫血的治疗也可为原发病的治疗创造有利条件。

## 七、病例介绍

患者，女性，55岁，因颈部无痛性淋巴结肿大1年，发热、乏力1个月就诊。患者1年前开始出现颈部淋巴结肿大，无疼痛，未予注意。后腋下、腹股沟相继出现淋巴结肿大，1个月前出现发热、乏力、盗汗，抗感染治疗无效，遂至血液科门诊就诊。淋巴结活检病理示非霍奇金淋巴瘤（弥漫性大B细胞淋巴瘤，GCB型）。否认肝炎、结核等传染病史，既往月经规律，现已绝经。育有一子，顺产，无输血史，无毒物及放射线接触史。查体：神志清楚，全身多处表浅淋巴结可扪及肿大。重度贫血貌，睑结膜苍白，巩膜无黄染，牙龈无渗血，口腔黏膜无溃疡、血疱。胸骨无压痛，双肺呼吸音清，心率90次/分，律齐，腹软，无压痛，肝、脾肋下未及，关节无肿胀畸形，神经系统检查无异常。血常规检查示WBC $3.36\times10^9$/L，Hb 59 g/L，HCT 19.7%，网织红细胞比例1.8%，MCV 71.7 fl，MCH 21.3 pg，MCHC 299 g/L，红细胞分布宽度19.9%，PLT $148\times10^9$/L，溶血全套未见异常，肝肾功能正常，自身抗体全套阴性，血清铁4.86 μmol/L，总铁结合力58.6 μmol/L，铁蛋白1 138 μg/L。胸部CT示纵隔淋巴结肿大，腹部B超见肝脾肿大，腹膜后淋巴结肿大。骨髓细胞学检查示红系增生活跃，占25.5%，以中、晚幼红阶段为主，形态大致正常。骨髓外铁（+++），内铁减少。

诊断：①非霍奇金淋巴瘤（弥漫性大B细胞淋巴瘤，GCB型）Ⅳ期B型；②慢性病性贫血。充分碱化水化基础上给予CHOP方案化疗，并给予人重组促红细胞生成素1万U，皮下注射，每周3次。1个月后肿大淋巴结消失，Hb升至96 g/L。

（高　磊　吕书晴）

# 第七章　白细胞减少和粒细胞缺乏症

白细胞减少(leukopenia)指外周血白细胞绝对计数低于 $4.0\times10^9$/L。中性粒细胞减少症(neutropenia)指外周血中性粒细胞绝对数，一般是指成人中性粒细胞低于 $2.0\times10^9$/L，年龄大于 10 岁的儿童中性粒细胞低于 $1.8\times10^9$/L，年龄小于 10 岁的儿童中性粒细胞低于 $1.5\times10^9$/L。粒细胞缺乏症(agranulocytosis)指外周血中性粒细胞绝对计数低于 $0.5\times10^9$/L。

## 一、问诊要点

1. 询问起病急缓，有无头晕、乏力、疲倦、纳差等非特异症状；有无寒战、高热、咽痛、咳嗽、腹痛、腹泻、肛周疼痛、尿频、尿急、尿痛等感染的症状，治疗用药情况。

2. 有无病毒感染性疾病、结核、寄生虫感染、肝硬化等病史；有无肿瘤、自身免疫性疾病、甲状腺功能亢进等病史，有无有毒物质、放射性物质的接触史，特殊药物(如氯霉素等抗生素，解热镇痛药物，抗甲状腺功能亢进、抗结核、抗肿瘤药物等)应用情况。家族中有无类似患者。

## 二、查体要点

1. 监测体温、脉搏、呼吸、血压等生命体征。

2. 寻找各部位感染体征，如咽部红肿、口腔黏膜及咽部溃疡、坏死、扁桃体肿大，皮肤软组织感染病灶，肺部啰音，肛周脓肿，胆囊炎、泌尿系统感染体征等。

3. 有无浅表淋巴结肿大、肝脾肿大。

4. 其他原发病的体征：如皮疹、关节红肿畸形、肝掌、蜘蛛痣、腹壁静脉曲张等。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：外周血 WBC 小于 $2.0\times10^9$/L，中性粒细胞比例明显降低，粒细胞显著减少，甚至完全消失，粒细胞绝对值小于 $0.5\times10^9$/L。淋巴细胞及单核细胞相对增多。粒细胞常见核固缩，胞浆内中毒颗粒空泡形成，中性粒细胞碱性磷酸酶积分升高。红细胞和血小板计数一般正常，红细胞形态与网织红细胞计数正常。

2. 骨髓：因病因不同而不同。粒细胞缺乏症有两种表现，“再生障碍型”：粒细胞几乎完全消失，“成熟障碍型”：仅见原粒细胞及早幼粒细胞而较成熟的粒细胞缺乏，淋巴细胞、浆细胞和网状细胞可增高，红系和巨核系增生基本正常。

3. 有咳嗽、咳痰者行胸片检查，必要时行胸部 CT 检查。

4. 寒战、高热者，行血、尿、痰及感染病灶分泌物细菌、真菌培养检查。

(二) 次选检查

1. 糖皮质激素试验：口服强的松 40 mg 或静脉注射氢化可的松 100 mg，4～6 小时后中

性粒细胞上升>2.0×$10^9$/L，则骨髓储存池功能和粒细胞释放功能正常。

2. 肾上腺素试验：皮下注射1∶1 000的肾上腺素0.3 ml，注射后20分钟较注射前中性粒细胞升高一倍或>2.0×$10^9$/L，则为粒细胞分布异常，过多聚集于边缘池（血管壁）。

3. 腹部B超等检查以排除脾脏肿大引起的粒细胞缺乏。

4. 病毒标志物检查，抗中性粒细胞抗体（ANCA）、抗核抗体、类风湿因子等自身免疫抗体筛查。

## 四、诊断

1. 白细胞减少和中性粒细胞减少症：临床表现结合反复多次检查血象，排除生理性变异可确定诊断。但本病病因复杂，有的尚未阐明，又缺少简易有效的检测方法，因而使病因诊断较为困难。详细询问病史，特别是服药史、化学品或放射线接触史、感染史、自身免疫性疾病、肝炎、肝硬化等病史最为重要；仔细查体，阳性体征的发现有助于寻找病因；骨髓检查观察粒细胞增生程度，以便分类，也可排除其他血液疾病。

2. 粒细胞缺乏症：常有明确的病因，多为药物、放射、血液病引起，起病急骤，寒战、高热、全身酸痛、乏力、衰竭等。常有急性咽峡炎、黏膜坏死性溃疡、直肠肛门部位感染、皮肤软组织感染、肺部感染、败血症、脓毒血症、感染性休克。由于介导炎症反应的粒细胞缺乏，所以感染时的局部体征和症状通常不明显。结合血象和骨髓象，正确诊断不难。

## 五、鉴别诊断

1. 再生障碍性贫血：除感染、高热外，有贫血和出血表现，无肝、脾、淋巴结肿大；全血细胞减少，网织红细胞减少；骨髓多增生减低，巨核细胞缺如。

2. 白细胞不增高性白血病：除感染、发热外，常有明显出血和贫血；可有肝、脾、淋巴结肿大和胸骨压痛；外周血可发现幼稚细胞，骨髓检查异常幼稚细胞比例超过20%。

3. 骨髓增生异常综合征：除感染、发热外，可同时有贫血和出血表现；外周血可单纯白细胞减少，也可同时有红细胞和血小板减少，骨髓有明显病态造血表现。

4. 传染性单核细胞增多症：可有发热、咽炎、白细胞减少。常有肝、脾、淋巴结肿大。外周血淋巴细胞增多，异形淋巴细胞比例超过10%，嗜异性凝集试验阳性，EB病毒抗体阳性。

## 六、治疗

### （一）治疗原则和方法

治疗原则为去除病因、控制感染、加强支持防护。

1. 病因治疗：应寻找并针对原发病进行治疗，如脾肿大、自身免疫性疾病、恶性血液病等，对可疑的药物或其他致病因素，应立即停止接触。

2. 防治感染：采取消毒隔离措施，注意保持皮肤卫生，加强漱口、坐浴等预防感染措施，粒细胞缺乏者宜住空气净化的病房或无菌层流病房。感染者早期给予足量、广谱的抗生素经验性治疗，并根据病原体培养结果调整，怀疑有真菌感染者加用抗真菌治疗。静脉用人免疫球蛋白提高机体体液免疫力，一般10～20 g/d，连用3～5日。

3. 重组人粒系集落刺激因子（rhG-CSF）和重组人粒-巨核系集落刺激因子（rhGM-CSF）：主要用于粒细胞缺乏症的治疗，可刺激骨髓中未成熟的中性粒细胞、单核细胞增殖分

化，并动员其释放至外周血，增强其吞噬杀伤功能，可明显缩短中性粒细胞缺乏的时间，减少感染的机会及抗生素的用量。常用剂量：G－CSF 2～5 μg/(kg·d)，GM－CSF 5～10 μg/(kg·d)，皮下注射。不良反应有发热、肌痛、纳差、皮疹等。

4. 促进蛋白核酸合成，改善骨髓造血功能药物：肌苷、辅酶A、鲨肝醇、利血生等。

5. 糖皮质激素：多应用于免疫性粒细胞破坏患者，阻断自身免疫反应；可改善机体的一般情况及使粒细胞恢复增殖；但有导致感染及加重感染的危险，注意掌握剂量和疗程，及时减量或停药；常用泼尼松 15～60 mg/d，顿服或分次口服。

（二）治疗中注意事项和预后

粒细胞缺乏症病死率高，应及时采取有效的治疗，治疗恢复后随访监测血常规，药物过敏引起者避免再次接触。接触化学毒物、放射线者，使用易引起粒细胞减少药物者应定期监测血常规。

## 七、病例介绍

患者，女性，28岁，因发热、咽痛、咳嗽3天入院。患者3天前出现发热，体温38.5℃，伴咽痛、咳嗽，在外院曾给予“安乃近”退热治疗，体温进一步上升至39.5℃，咽痛加重，无鼻衄等。查体：皮肤、黏膜无黄染、苍白、皮疹，浅表淋巴结无肿大，咽充血，双侧扁桃体Ⅰ度肿大，咽后壁及扁桃体可见脓点。胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝脾肋下未触及，关节无红肿畸形。辅助检查：血常规示 WBC $1.0\times10^9$/L，中性粒细胞 35%，Hb 132 g/L，PLT $243\times10^9$/L 正常。抗核抗体、抗 ds－DNA、抗 ss－DNA、抗 ENA 抗体、ANCA、类风湿因子阴性。胸片、腹部B超未见异常。骨髓穿刺粒系增生减低，红系、巨核系正常。

入院后诊断为粒细胞缺乏症，给予头孢他啶、左氧氟沙星、人免疫球蛋白静脉滴注抗感染，G－CSF 皮下注射促进粒细胞恢复，同时予漱口、坐浴、口服化痰药物等，两天后体温正常，咽痛、咳嗽好转，复查血常规示 WBC $2.1\times10^9$/L，中性粒细胞 65%，继续上述治疗，第5天复查血常规示 WBC $5.8\times10^9$/L，中性粒细胞 76%，予出院。嘱门诊定期随访，监测血常规，注意预防感染，慎用解热镇痛药物。

（陈　洁　吕书晴）

# 第八章　白　血　病

## 第一节　急性白血病

白血病(leukemia)是造血干(祖)细胞在不同阶段分化阻滞、凋亡障碍和恶性增殖引起的造血系统恶性肿瘤。根据白血病细胞的分化程度可分为急性白血病和慢性白血病。急性白血病的细胞分化停滞于较早阶段,骨髓中将有大量异常增生的原始和(或)早期幼稚细胞,并广泛浸润肝、脾、淋巴结等组织器官,抑制正常造血功能,引起贫血、出血、感染和组织器官浸润的临床表现。根据受累的细胞系列,可分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)。一般病情发展迅速,自然病程仅数月。

### 一、问诊要点

1. 起病情况,头晕、乏力、眼花、耳鸣、心悸、活动后气短、容易疲倦等贫血的症状;皮肤紫癜、瘀斑、鼻衄、牙龈出血,女性月经过多,胃肠道、呼吸道、泌尿生殖系统及颅内出血等情况;寒战、高热、咽痛、咳嗽、腹痛、腹泻、肛周疼痛等感染的症状;皮肤结节、骨关节疼痛表现,中枢神经系统浸润表现,如头痛、呕吐、神志改变、抽搐、视力障碍、眩晕、面神经麻痹、肢体疼痛、麻木、无力甚至偏瘫、截瘫。病情演变和诊治经过,饮食、睡眠、大小便、体重变化等一般情况。

2. 肝炎、结核等传染病史;苯、二甲苯、烷化剂、乙双吗啉、放射线等有毒物质的接触史;输血史,手术史等;女性月经生育情况;家族史。

### 二、查体要点

1. 贫血体征:面色苍白,睑结膜苍白,严重贫血患者心率增快。

2. 感染的体征:最常见的有口腔炎、牙龈炎、咽峡炎,可发生溃疡或坏死;患者常发生肺炎、肛周炎、肛旁脓肿,严重时可致败血症、感染性休克。

3. 出血体征:以皮肤出血点、瘀点、瘀斑及口腔、鼻腔黏膜的出血为常见。并发弥漫性血管内凝血(DIC)时可出现全身广泛性瘀斑、穿刺部位渗血不止。眼底出血可致视力减退。颅内出血是常见的死亡原因之一,可有神志改变、脑膜刺激征、瞳孔改变、偏瘫,病理反射阳性等。

4. 浸润的体征:胸骨压痛,淋巴结肿大、肝脾肿大,齿龈增生,皮肤斑丘疹、结节、肿块,眼眶绿色瘤等,男性可出现睾丸无痛性肿大,常为单侧肿大,颅内、脊髓浸润可有脑膜刺激征、偏瘫、截瘫、病理反射阳性。

### 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规:典型的血象显示贫血、白细胞量和质的变化及血小板减少。白血病患者多

有不同程度的正细胞正色素性贫血，但早期也有不贫血的。大多数患者白细胞数增多，疾病晚期增多更显著，白细胞数超过 $100\times10^9$/L，称为高白细胞性白血病；也有不少患者的白细胞计数在正常水平或减少，低者可小于 $1.0\times10^9$/L，称为白细胞不增多性白血病（非白细胞性白血病）；细胞分类可见数量不等的原始和（或）幼稚细胞，但白细胞不增多型病例血片上很难找到原始细胞。血小板早期可正常，但确诊时多数减少，约 50% 患者的低于 $50\times10^9$/L，晚期血小板往往极度减少。

2. 骨髓象：是诊断急性白血病的主要依据。多数病例骨髓象有核细胞增生明显活跃至极度活跃，少数可为增生活跃或减低。某一系列原始细胞或幼稚细胞异常增生，占非红系有核细胞（NEC）的 20% 以上，是确诊的重要依据。在 AML 细胞的胞浆中可见到 Auer 小体，Auer 小体有助于鉴别 ALL 和 AML。各型白血病细胞的形态学特点，是法英美协作组（FAB）分型诊断的重要依据。

3. 细胞化学染色：过氧化物酶（POX）、糖原染色（PAS）、非特异性酯酶（NSE）、中性粒细胞碱性磷酸酶（NAP）等染色可用于协助形态学鉴别各类型白血病（见表 8-1-1）。

**表 8-1-1　急性白血病常用的细胞化学染色**

| | 急性淋巴细胞白血病 | 急性粒细胞白血病 | 急性单核细胞白血病 |
|---|---|---|---|
| POX | (－) | 分化差(－)～(＋)<br>分化好(－)～(＋＋＋) | (－)～(＋) |
| PAS | (＋)，成块或颗粒状 | (－)或(＋)，弥漫性 | (－)或(＋)，弥漫性或细颗粒状 |
| NSE | (－) | (－)～(＋)，不被 NaF 抑制 | (＋)，能被 NaF 抑制 |
| NAP | 增加 | 减少或(－) | 正常或增加 |

4. 细胞免疫学检查：根据白血病细胞免疫学标志，不仅可将 ALL 与 AML 区别，而且可将 T 细胞和 B 细胞 ALL 加以区别，并分为不同亚型，并可诊断混合细胞白血病（双克隆、双系列或双表型）（见表 8-1-2、表 8-1-3、表 8-1-4）。

**表 8-1-2　急性髓细胞白血病各亚型免疫标记**

| 亚型 | 免疫学标记 |
|---|---|
| $M_0$ | MPO、CD33、CD13、CD34、CD38、CD117、TdT、CD7 |
| $M_1$ | MPO、CD33、CD13、CD34、CD117 |
| $M_2$ | MPO、CD33、CD13、CD15、CD34、CD117、CD19、CD56 |
| $M_3$ | MPO、CD33、CD13、CD9、CD2 |
| $M_4$ | MPO、CD33、CD15、CD14、CD13、CD11b、CD11c、CD64、CD34 |
| $M_5$ | MPO、CD33、CD15、CD14、CD13、CD11b、CD11c、CD64、CD117 |
| $M_6$ | CD33、抗血型糖蛋白 A、血红蛋白 A |
| $M_7$ | CD33、CD41、CD42、CD61、CD13、CD7 |

**表 8-1-3 急性淋巴细胞白血病各亚型免疫标记**

| 亚型 | 免疫学标记 |
|---|---|
| 早期 B 型 | $Cy79a^+$、$CD19^+$、$CD10^-$、$CD20^-$、$SmIg^-$、$TdT^+$ |
| 普通 B 型 | $Cy79a^+$、$CD19^+$、$CD10^+$、$CD20^{-/+}$、$SmIg^-$、$TdT^+$ |
| 前 B 型 | $Cy79a^+$、$CD19^+$、$CD10^+$、$CD20^+$、$SmIg^+$、$TdT^-$ |
| 成熟 B 型 | $Cy79a^+$、$CD19^+$、$CD10^+$、$CD20^+$、$SmIg^+$、胞浆或膜 κ 或 $\lambda^+$、$TdT^-$ |
| 前 T 型 | $TdT^+$、$CyCD3^+$、$CD7^+$、$CD2^-$ |
| T 细胞型 | $TdT^+$、$CyCD3^+$、$SmCD3^{+/-}$、$CD7^+$、$CD2^+$、$CD5^{+/-}$、$CD4^{+/-}$、$CD8^{+/-}$ |

**表 8-1-4 欧洲组白血病免疫分类的标记积分系统(EGIL)**

| 积分 | 髓系抗原 | B 淋巴细胞系抗原 | T 淋巴细胞系抗原 |
|---|---|---|---|
| 2 | 抗 MPO | CyCD79a | Cy/mCD3 |
| | | CyIgM | TCRα/β |
| | | CyCD22 | TCRγ/δ |
| 1 | CD117 | CD19 | CD2 |
| | CD13 | CD10 | CD5 |
| | CD33 | CD20 | CD8 |
| | CDw65 | | CD10 |
| 0.5 | CD14 | TdT | TdT |
| | CD15 | CD24 | CD7 |
| | CD64 | | CD1a |
| | CD11b/c | | |

注：髓系、B 系、T 系两系以上积分均大于 2 分可诊断为混合细胞白血病。

5. 细胞遗传学检查：用高分辨分带技术可检出 50%～90%AML 患者有染色体数量或结构异常，包括整条染色体的增加或减少，染色体易位、缺失或倒位；应用多聚酶链反应(PCR)及其他分子生物学技术可检测特异性基因重组，常与特定染色体异常相对应，是白血病分型诊断、预后判断及微小残留病灶检测的重要方法(见表 8-1-5、表 8-1-6、表 8-1-7)。

**表 8-1-5 急性髓细胞白血病细胞遗传学预后分组**

| | SWOG 标准 | MRC 标准 |
|---|---|---|
| 预后良好 | t(15;17)(可伴其他异常)<br>inv(16)/t(16;16)/del(16q)(可伴其他异常)<br>t(8;21)[不伴 del(9q)或复杂核型] | t(15;17)(可伴其他异常)<br>inv(16)(可伴其他异常)<br>t(8;21)(可伴其他异常) |

续表

| | SWOG 标准 | MRC 标准 |
|---|---|---|
| 预后中等 | +8，－Y，+6，del(12p)<br>正常核型 | +8，+21，+22，del(7q)，del(9q)<br>正常核型<br>11q23/MLL 基因异常<br>其他结构和数量异常(除外良好和不良组的染色体核型改变) |
| 预后不良 | －5/del(5q)，－7/del(7q)<br>3q，9q，11q，20q，21q，17p 异常<br>t(6;9)，t(9;22)，t(8;21)伴 del(9q)或复杂核型<br>复杂核型(异常核型≥3 个) | －5/del(5q)，－7<br>3q 异常<br>复杂核型(异常核型≥5 个)(不伴良好组染色体核型改变) |
| 未知 | 所有其他异常 | |

注：SWOG：美国西南肿瘤研究组；MRC：英国医学研究委员会。

**表 8－1－6　急性髓细胞白血病常见分子遗传异常**

| 分子异常 | 发生率(%) | 预后 |
|---|---|---|
| p53 突变 | 4.5% | 不良 |
| BCL2 和 WT1 高表达 | 36% | 不良 |
| MLL－PTD | 8* | 不良 |
| EVI－1 高表达 | 10 | 不良 |
| C/EBPα 突变 | 4.3～11 | 良好 |
| NPM1 突变 | 50～60 | 良好 |
| C－kit 突变 | 31** | 不良 |
| BAALC 高表达 | 65* | 不良 |
| Flt3－ITD | 20～25 | 不良 |

注：* 正常核型中的发生率；** t(8;21)和 inv(16)中的发生率。

**表 8－1－7　急性淋巴细胞白血病预后因素**

| 影响因素 | | 预后 |
|---|---|---|
| 年龄(岁) | 成人<30，儿童 1～9 | 良好 |
| | 成人≥30，儿童<1 或≥10 | 不良 |
| 白细胞计数($\times 10^9$/L) | 成人<30，儿童<50 | 良好 |
| | 成人≥30，儿童≥50 | 不良 |
| 免疫表型 | 皮质 T 细胞 | 良好 |
| | 成熟 B 细胞，早期 T 细胞 | 不良 |
| 染色体 | 超二倍体>50 | 良好 |
| | 低二倍体<44 | 不良 |

（二）次选检查

1. 血液生化：部分患者 LDH 增高，提示预后不良；可有尿酸升高，特别是高白细胞性白血病。

2. 出凝血功能检查：急性白血病特别是急性早幼粒细胞白血病（AML－M3）患者可出现 DIC 或原发性纤溶亢进，血浆凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血酶原时间（APTT）可缩短或延长，血浆纤维蛋白原（FIB）可增高或降低，血浆纤维蛋白（原）分解产物（FDP）增高，血浆 D－二聚体明显增高。

3. 胸片、腹部 B 超：了解是否并发肺部感染，有无肝脾肿大或腹腔脏器浸润。

4. 脑脊液检查：出现中枢神经白血病时，脑脊液压力增高，白细胞数增高，可检出白血病细胞，蛋白质轻度增加，糖减少。

## 四、诊断

根据临床表现、血象和骨髓象以及细胞免疫学、遗传学和分子生物学标记结果，确诊急性白血病一般不难。

**法英美协作组（FAB）急性白血病分型，并结合我国血液学家的研究的诊断标准**

（一）急性髓性白血病（AML）

1. 急性粒细胞白血病未分化型（$M_1$）：骨髓中原始粒细胞Ⅰ型（典型原始细胞胞质中无颗粒）＋Ⅱ型（有原始细胞特征，胞质量少，有少量细小颗粒）占 NEC 的 90%以上。

2. 急性粒细胞白血病部分分化型（$M_2$）：常伴有染色体改变 t(8;21)(q22;q22)及相应的融合基因 AML1/ETO。

$M_{2a}$：骨髓中原粒细胞占 NEC 的 30%～89%，单核细胞少于 20%，早幼粒细胞以下阶段多于 10%。

$M_{2b}$：骨髓中原始和早幼粒细胞明显增多，以异常的中性中幼粒细胞增生为主，其胞核常有核仁，有明显的核浆发育不平衡，此类细胞多于 30%。

3. 急性早幼粒细胞白血病（$M_3$）：骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主，占 NEC 的 30%以上，其胞核大小不一，胞浆中有大小不等的颗粒。常伴有染色体改变 t(15;17)(q22;q21)及相应的融合基因 PML/RARα。少部分变异型有 t(5;17)(q23;q21)(NPM/RARα)，t(11;17)(q23;q21)(PLZF/RARα)，t(11;17)(q13;q21)(NuMA/RARα)。

$M_{3a}$（粗颗粒型）：嗜苯胺蓝颗粒粗大，密集甚或融合。

$M_{3b}$（细颗粒型）：嗜苯胺蓝颗粒密集而细小。

4. 急性粒-单核细胞白血病（$M_4$），主要有以下分型：

$M_{4a}$：原始和早幼粒细胞增生为主，原、幼单核和单核细胞多于或等于 NEC 的 20%。

$M_{4b}$：原始和幼稚单核细胞增生为主，原始和早幼粒细胞多于 NEC 的 20%。

$M_{4c}$：原始细胞既具粒细胞系，又具单核细胞系形态特征者多于 NEC 的 30%。

$M_4E_o$：除上述特点外，还有粗大而圆的嗜酸颗粒及着色较深的嗜碱颗粒，占 NEC 的 5%以上。常伴有染色体改变 inv(16)(p13;q22)或 t(16;16)(p13;q22)及相应的融合基因 CBFβ/MYH11。

5. 急性单核细胞白血病（$M_5$）：

$M_{5a}$（未分化型）：骨髓中原单核（Ⅰ型＋Ⅱ型）多于或等于 NEC 的 80%。

$M_{5b}$(部分分化型)：骨髓中原始和幼稚单核细胞多于 NEC 的 30%，原单核细胞(Ⅰ型＋Ⅱ型)少于 NEC 的 80%。

6. 急性红白血病($M_6$)：骨髓中有核红细胞系多于 50%，且兼有形态学异常，骨髓原粒细胞(或原始＋幼稚单核细胞)Ⅰ型＋Ⅱ型多于 NEC 的 30%。

7. 急性巨核细胞白血病($M_7$)：骨髓中原巨核细胞多于或等于 NEC 的 30%；原巨核细胞有电镜或单克隆抗体证实；骨髓细胞少，往往干抽，活检有原始和巨核细胞增多，网状纤维增加。

8. 急性髓性白血病微分化型($M_0$)：1990 年伦敦会议新增加类型，形态学上呈原始细胞特征，胞浆大都透亮或中度嗜碱，无嗜天青颗粒及 Auer 小体，核仁明显。细胞化学：髓过氧化物酶(MPO)阳性少于 3%。免疫学：髓系标志 CD33 和(或)CD13 可阳性；淋系抗原通常阴性，但有时 $CD7^+$、$TdT^+$。电镜下 MPO 阳性。

1997 年，WHO 建议将 AML 诊断标准改为原始细胞≥20%，取消骨髓增生异常综合征(MDS)的 RAEB－t 亚型。

(二) 急性淋巴细胞白血病(ALL)

根据细胞大小及形态特征分 $L_1$、$L_2$、$L_3$ 三型。

1. $L_1$：原始和幼稚淋巴细胞以小细胞(直径小于 12 μm)为主；核圆形，偶有凹陷与折叠，染色质较粗，核仁不清楚；胞浆少，轻或中度嗜碱。

2. $L_2$：原始和幼稚细胞以大细胞(直径大于 12 μm)为主；核形不规则，凹陷与折叠可见。染色质较疏松，核仁较清楚；胞浆量较多，轻或中度嗜碱，有些细胞深染。

3. $L_3$：Burkitt 型，原始和幼稚淋巴细胞大小较一致，以大细胞为主；核形较规则。染色质呈均匀细点状，核仁明显；胞浆量较多，深蓝色，空泡常明显，呈蜂窝状。

**WHO 诊断标准和分型**

(一) 诊断标准

1. 血或骨髓原始粒(或单核)细胞≥20%，可诊断为 AML。

2. 当患者被证实有克隆性重现性细胞遗传学异常 t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13;q22)或 t(16;16)(p13;q22)、t(15;17)(q22;q12)时，即使原始细胞＜20%，也应诊断为 AML。

3. 伴有多系变态造血的 AML 及治疗相关性 AML 和 MDS，分别单独划分为独立亚类。

4. 骨髓中幼稚淋巴细胞＞25%时诊断为 ALL。

(二) AML 分型

1. 伴有重现性遗传学异常 AML(见表 8－1－8)：

(1) AML 伴有 t(8;21)(q22;q22)，(AML1/ETO)。

(2) AML 伴有骨髓异常嗜酸性粒细胞和 inv(16)(p13;q22)或 t(16;16)(p13;q22)，(CBFβ/MYH11)。

(3) AML 伴有 t(15;17)(q22;q21)，(PML/RARα)及其变异型。

(4) AML 伴有 11q23，(MLL)异常。

2. 伴有多系变态造血 AML：

(1) 继发于 MDS 或 MDS/MPD(骨髓增殖性疾病)。

(2) 无先期 MDS 或 MDS/MPD。

**表 8-1-8 急性淋巴细胞白血病常见遗传学异常**

| 亚型 | 遗传学异常 | 预后 |
|---|---|---|
| B-ALL | t(1;19)(q23;p13),E2A/PBX1<br>t(12;21)(p13;q22),TEL/AML1 | 经积极治疗后预后良好 |
| | t(9;22)(q34;q11),BCR/ABL<br>t(4;11)(q21;q23),MLL/AF4<br>t(8;14)(q24;q32),MYC/IgH<br>t(2;8)(p12;q24),Igκ/MYC<br>t(8;22)(q24;q11),MYC/Igλ | 预后不良 |
| T-ALL | del(1p32),SIL/SCL<br>t(1;14)(p32;q11),TCRδ/SCL<br>t(8;14)(q24;q11),TCRα(β)/MYC | 预后良好 |
| | t(10;14)(q24;q11),TCRα(δ)/HOX11<br>t(7;10)(q35;q24),TCRβ/HOX11 | HOX11 表达增高,预后好 |
| | t(5;14)(q35;q32),BCL11B/HOX11L2 | 预后不良 |

3. 治疗相关性 AML 和 MDS：

(1) 烷化剂相关型。

(2) 拓扑异构酶Ⅱ抑制剂相关型(某些可为淋巴细胞型)。

(3) 其他型。

4. 不另作分类的 AML：

(1) AML 微分化型($M_0$)。

(2) AML 不成熟型($M_1$)。

(3) AML 成熟型($M_2$)。

(4) 急性粒单核细胞白血病($M_4$)。

(5) 急性原始单核细胞/急性单核细胞白血病($M_{5a}/M_{5b}$)。

(6) 急性红白血病(红系/粒单系和纯红系白血病)($M_{6a}/M_{6b}$)。

(7) 急性巨核细胞白血病($M_7$)。

(8) 急性嗜碱性粒细胞白血病。

(9) 急性全髓增殖症伴有骨髓纤维化。

5. 髓系肉瘤：

6. Down 综合征相关性髓系增殖病：

7. 原始浆细胞样树突细胞肿瘤：

(三) 系列不明的急性白血病

1. 急性未分化白血病。

2. 混合表型急性白血病伴 t(9;22)(q34;q11)。

3. 混合表型急性白血病伴 t(v;11q23)/MLL 重排。

4. 混合表型急性白血病伴 B 系/髓系。

5. 混合表型急性白血病伴 T 系/髓系。

6. 混合表型急性白血病不另分类。

7. 其他系列不明白血病。

（四）WHO 对 FAB 协作组 ALL 分型的修订

1. 将 ALL 并入相应淋巴瘤，但仍可保留白血病名称。

2. ALL 与淋巴母细胞淋巴瘤是同一疾病的不同临床表现，故应并入淋巴母细胞淋巴瘤。

3. 不再使用 $L_1$、$L_2$、$L_3$ 分型。

4. ALL 改称为前体 T 淋巴细胞白血病，前体 B 淋巴细胞白血病和 Burkitt 细胞白血病。

5. 分型中应注明 t(9;22)(q34;q11)，BCR/ABL；11q23 异常，MLL；t(1;19)(q23;p13)，E2A/PBX1；t(12;21)(p12;q22)，ETV/CBFα。

## 五、鉴别诊断

1. 类白血病反应：是继发于感染、恶性肿瘤、中毒、大出血、急性溶血、严重创伤等多种疾病的一种综合征。常有外周血粒细胞或淋巴细胞增高（$>50\times10^9$/L），幼稚细胞增多。血小板和红细胞一般正常；粒细胞内可有中毒颗粒，尤其感染所致者；中性粒细胞碱性磷酸酶活性显著增高；原发病消除，血象即恢复正常。

2. 再生障碍性贫血：可有贫血、感染及出血，但肝、脾、淋巴结一般无肿大，血象三系减少，网织红细胞减少，骨髓增生低下，巨核细胞减少或缺如，无异常幼稚细胞。

3. 骨髓增生异常综合征（MDS）：外周血一系或多系减少，骨髓有明显的病态造血，原始细胞不增多或不到 NEC 的 20%。

4. 巨幼细胞性贫血：严重时可有全血细胞减少，可与红白血病混淆。但巨幼细胞性贫血无肝脾淋巴结肿大、胸骨压痛等，外周血无幼稚细胞，骨髓见巨幼变为主改变，原始细胞不增多，幼稚红细胞 PAS 反应为阴性，血清叶酸和（或）维生素 $B_{12}$ 降低，给予叶酸、维生素 $B_{12}$ 治疗有效。

## 六、治疗

（一）治疗原则和方法

在支持治疗的基础上，根据年龄、白血病亚型、预后因素等选择诱导治疗方案，同时加强并发症的防治，缓解后继续巩固和强化治疗，有条件者尽量争取行造血干细胞移植。

**对症支持治疗**

1. 防治感染：采取消毒隔离措施，有条件尽量住无菌层流病房，注意保持皮肤卫生，加强漱口、坐浴等预防感染措施。感染者给予早期、足量、广谱的抗生素治疗，怀疑有真菌感染者加用抗真菌治疗；可给予人免疫球蛋白加强抗感染。化疗后粒细胞缺乏期给予粒系集落刺激因子（G－CSF）皮下注射治疗以缩短粒细胞缺乏期。

2. 纠正贫血：对于 Hb 小于 60～70 g/L 的患者给予少浆血支持治疗。

3. 控制出血：注意卧床休息，防止外伤，保持大便通畅，避免尖硬食物。给予一般止血药物：安络血（肾上腺色腙）5 mg 口服，3 次/d；止血敏（酚磺乙胺）2～3 g 静脉滴注，2 次/d；维生素 $K_1$ 20 mg 静脉滴注，2 次/d 等。血小板小于 $20\times10^9$/L 的患者给予血小板悬液支持

治疗；纠正凝血功能，纤维蛋白原小于 1.5 g/L 的患者给予新鲜冰冻血浆、人血纤维蛋白原等支持治疗。有 DIC 的患者给予低分子肝素治疗。

4. 防治高尿酸血症性肾病：白血病细胞大量破坏，血清和尿中的尿酸浓度增高，容易阻塞肾小管形成结晶性肾病。故化疗期间需大量输液，鼓励患者多饮水，并给予别嘌呤醇口服抑制尿酸形成，碳酸氢钠静脉滴注或口服以碱化尿液。对高白细胞性白血病患者可行白细胞单采术降低过高的白细胞，再行化疗；AML 也可先用羟基脲 4～6 g/d，ALL 用泼尼松、地塞米松或 VP(长春新碱＋泼尼松)降低白细胞计数，再行化疗。

5. 维持营养和水电解平衡：进食高热量、高蛋白质、易消化食物，必要时可给予氨基酸、白蛋白、能量合剂等支持治疗。

6. 恶心、呕吐：可用 5-羟色胺受体拮抗剂如昂丹司琼、格拉司琼等。

**化学治疗**

1. ALL 的化疗：

(1) 诱导缓解。常用的基本方案是 VP 方案[长春新碱 1.4 mg/m$^2$，最大 2 mg，静脉滴注，d1、d8、d15、d22，泼尼松 40～60 mg/(m$^2$ · d)，口服，2 周后减量，总共 28 天]，成人完全缓解(CR)率仅 50%，且复发率高，对老年、低增生性、脏器功能较差的患者较合适。年轻患者多在此基础上应用多药联合诱导治疗，CR 率提高到 80%～90%，如 VDP[VP 同前，柔红霉素(DNR)30～45 mg/(m$^2$ · d)，静脉滴注，d1～d3、d15～d17]；VLP[VP 同前，左旋门冬酰胺酶(L-ASP)6 000～10 000 U/(m$^2$ · d)，静脉滴注，d19～d28]，VDLP(各药用法剂量同前)、VDCPL[环磷酰胺(CTX)600 mg/(m$^2$ · d)，静脉滴注，d1，d15，其余同前]。

长春新碱也可用新一代的长春地辛替代，可减少末梢神经炎的机会；用地塞米松替代泼尼松可降低中枢神经系统白血病发病率和提高生存率，但易引起股骨头坏死和加重感染；用去甲氧柔红霉素(IDA)对中枢神经系统白血病有利，也可用其他蒽环类药物代替柔红霉素，柔红霉素、阿霉素、表阿霉素、IDA 的累计剂量分别达 1 000 mg/m$^2$、500 mg/m$^2$、900 mg/m$^2$、300 mg/m$^2$ 时心脏毒性的风险为 1%～10%。L-ASP 可引起过敏反应，用前需行皮试，并可引起血糖升高、胰腺炎、凝血因子合成减少如纤维蛋白原降低等不良反应。

伴有 t(9;22)，BCR/ABL 的 ALL 可以合用分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗，可以提高 CR 率。

(2) 缓解后治疗。巩固强化：6 个疗程，一般用原诱导方案、EA[依托泊苷(VP-16) 75 mg/(m$^2$ · d)，静脉滴注，d1～d3，阿糖胞苷(Ara-C)100～150 mg/(m$^2$ · d)，静脉滴注，d1～d7]、大剂量甲氨蝶呤(MTX)(2～3 g/m$^2$，维持 24 小时，开始用药后 36 小时以甲酰四氢叶酸钙解救，总剂量为 MTX 的 5%～10%，肌内注射，每 6 小时一次)、中大剂量阿糖胞苷[1～3 g/(m$^2$ · d)，连续 2～3 天]多种方案交替使用，以减少药物的不良反应，防止耐药和复发。强化间歇期可采用 6-巯嘌呤(6-MP)和 MTX 交替口服。维持治疗：6-MP 和 MTX 联合应用，定期以上述方案强化，逐步延长间歇期，治疗 3～5 年。

2. AML 的治疗：

(1) 诱导缓解。常用的非 M3 型 AML 诱导方案。

① DA(3＋7)方案：DNR 45 mg/(m$^2$ · d)，d1～d3，Ara-C 100～200 mg/(m$^2$ · d)，d1～d7。

② MA、IA、HA 方案：米托蒽醌(MTZ)12 mg/($m^2$ · d)，d1～d3 或 IDA 8～12 mg/($m^2$ · d)，d1～d3，或高三尖杉酯碱(HHT)3～6 mg/d，d1～d7；Ara－C 同前。

③ 在 DA、MA、HA 基础上加用其他药物：DAE(DA＋VP－16)、MAE、HAD、HAM、HAA(HA＋阿克拉霉素)等。＜60 岁患者 CR 率为 60%～75%。另有一些临床试验表明对较年轻患者(＜60 岁或＜65 岁)采用大剂量 DNR 60～90 mg/($m^2$ · d)＋标准剂量 Ara－C 诱导方案(HDDNR－DA)，可以提高 CR 率和总生存率(OS)，故美国 NCCN 对于＜60 岁患者推荐的 DNR 剂量为 60～90 mg/($m^2$ · d)。

④ 中大剂量 Ara－C(1～3 g/$m^2$，每 12 小时一次，d1～d3 或 d1、d3、d5、d7)。

⑤ FLAG[氟达拉滨 25 mg/($m^2$ · d)，Ara－C 1～2 g/$m^2$，粒系集落刺激因子 G－CSF 300 μg，d1～d5]±IDA，主要用于复发、难治 AML 的诱导治疗，也可作为初发 AML 的诱导方案。

⑥ CAG[阿克拉霉素 10～14 mg/($m^2$ · d)，静脉滴注，d1～d4，Ara－c 10 mg/$m^2$，皮下注射，每 12 小时一次，d1～d14，G－CSF 300 μg/d，皮下注射，d1～d14]、HAG(HHT 1 mg，皮下注射，d1～d14，余同 CAG，疗程也可延长到 3 周)，可用于原发耐药 AML、老年 AML、继发 AML、低增生 AML 及复发 AML 的治疗。

M3 患者采用全反式维甲酸(ATRA)诱导分化治疗，25～45 mg/($m^2$ · d)，分次口服，连续应用直至完全缓解。需注意维甲酸综合征的发生，特别是治疗前白细胞较高或治疗后白细胞迅速升高者，可能与细胞因子释放有关，主要表现为高热、呼吸窘迫、肺间质浸润、胸腔积液、水肿、肾脏损害等，治疗包括 ATRA 减量或暂停、吸氧、利尿、地塞米松20 mg/d，分次静脉注射。诱导过程中及时加用化疗可降低维甲酸综合征的发生率，一般应用 DNR 45 mg/($m^2$ · d)，隔日一次，总共 3 次，也可应用羟基脲口服。ATRA 其他不良反应包括头痛、颅内高压、骨痛、皮肤口唇干燥、阴囊溃疡、肝功损害等。也可用亚砷酸($AS_2O_3$)诱导缓解治疗，具有诱导分化和诱导凋亡双重作用，剂量 10 mg/d，静脉滴注，连续应用直至完全缓解，一般 2 月未达完全缓解应停药，主要不良反应包括肝肾功能损害、心电图 Q－T 间期延长等。ATRA＋亚砷酸双诱导治疗，同时联合化疗可提高完全缓解率，缩短达完全缓解时间，降低并发症的发生。目前 M3 的完全缓解率已达 90%～100%。

(2) 缓解后治疗。巩固强化：年龄＜60 岁，低危非 $M_3$ 患者应用大剂量 Ara－C(3 g/$m^2$，1 次/12 h，d1～d3 或 d1、d3、d5)×4 疗程；或大剂量 Ara－C×1 疗程＋自体造血干细胞移植(HSCT)。中危组选择强化疗(原诱导方案、与原诱导方案无交叉耐药的方案、大剂量 Ara－C)、大剂量化疗＋自体 HSCT，接受临床试验；或异基因 HSCT。高危组选择接受临床试验或异基因 HSCT。年龄≥60 岁，临床试验或中剂量 Ara－C(1～1.5 g/$m^2$，1 次/12 h，4～6 次)±蒽环类药物 1～2 个疗程。维持治疗：静脉应用 MTX 和口服应用 6－巯嘌呤是维持治疗的主体。M3 缓解后应用蒽环类药物为主的化疗、ATRA、砷剂序贯、交替治疗 2～3 年，5 年以上无病生存率(DFS)达 70%～85%以上。

3. 中枢神经系统的防治：常规进行中枢神经系统白血病的预防，特别是 ALL、$M_3$、$M_4$、$M_5$，通常采用鞘内注射 MTX 10～15 mg 或 MTX＋Ara－C 30～50 mg/$m^2$＋地塞米松三联用药或脊髓放疗。鞘内注射应于白血病缓解后尽快开始，4～8 周一次。放疗一般在缓解后巩固化疗期进行。如中枢神经系统白血病诊断明确，需每周鞘内注射 3 次，直到脑脊液 2 次检查正常，以后 4～8 周一次，直到化疗结束。

**造血干细胞移植**

预后不良和预后中等的AML获得完全缓解后应进行异基因HSCT，AML患者CR1期行HLA相合异基因HSCT，5年无病生存率可达50%～70%，比化疗复发率降低25%～30%，CR2期进行异基因HSCT的无病生存率也可达30%～50%。成人ALL在CR1期行HLA相合异基因HSCT，5年无病生存率为50%，显著高于持续化疗组。

（二）治疗中注意事项和预后

白血病治疗方案应遵循个体化原则。白血病化疗过程中需严密观察血常规和肝肾功能，初发白血病患者尤其是$M_3$患者，应监测出凝血全套功能。用蒽环类药物、三尖杉酯碱类、大剂量阿糖胞苷、三氧化二砷等药物的患者以及老年患者，注意复查心电图，监测心功能。L-ASP用前需行皮试，应用期间监测血糖、淀粉酶、PT、APTT、FIB等。化疗后骨髓抑制期需积极防治感染和出血。预后与患者年龄、白血病亚型、治疗前白细胞计数、遗传学特征、治疗方案的选择等多种因素相关。大部分$M_3$患者可以临床治愈，其他类型白血病经过积极合适的治疗预后也大为改善，很多患者可以达到长期无病生存。

**七、病例介绍**

**病例一**

患者，女性，47岁，已婚。因乏力、牙龈出血3周，发热1周就诊。患者3周前无明显诱因出现乏力、刷牙时牙龈渗血明显，无明显关节肿痛、皮肤紫癜、月经过多等，未引起重视。之后乏力进行性加重，10天前在当地查血常规示WBC $7.8\times10^9$/L，Hb 67 g/L，PLT $76\times10^9$/L。8天前至我院门诊查网织红细胞比例1.8%，血液生化示肝肾功能正常，免疫球蛋白定量IgG 22.1 g/L，Coombs试验阴性，抗核抗体、抗ds-DNA、红细胞沉降率均正常。行骨髓穿刺检查示有核细胞增生极度活跃，原始细胞占有核细胞的87.5%，红系占7%，全片见巨核细胞15个。原始细胞化学染色POX大部分强阳性，PAS大部分呈弥漫性阳性，NAE大部分呈弱阳性，不被NaF抑制。一周前出现发热，最高体温38.0℃，无明显咳嗽、咳痰。为进一步诊治收入院。发病以来，纳差，睡眠尚可，二便正常。既往健康，否认肝炎、结核等传染病病史，无毒物、放射线接触史，无药物过敏、输血、手术史等。月经规律，量中。育有一子，孩子及爱人均体健，父母健在，一姐一妹均体健，家族中无类似患者。入院查体：贫血貌，巩膜无黄染，皮肤黏膜无出血点、瘀斑、皮疹，双侧腹股沟可扪及多个淋巴结肿大，最大约1.0 cm×1.5 cm。口腔黏膜无溃疡，咽红，扁桃体Ⅲ度肿大，未见脓性分泌物。胸骨下段轻度压痛，双肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音，心率88次/分，律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音，腹软，无压痛，肝、脾肋下未及，关节无肿胀畸形，双下肢无凹陷性水肿，神经系统检查无异常。入院后复查血常规示WBC $18.0\times10^9$/L，异常细胞86%，中性粒细胞4%，淋巴细胞10%，Hb 48 g/L，PLT $46\times10^9$/L。血液生化示白蛋白29 g/L，球蛋白37 g/L，尿酸0.45 mmol/L，氨基转移酶、尿素、肌酐、电解质正常。凝血功能检查示PT 14.6 s（对照13.2 s）、APTT 35.6 s（对照33.0 s）、FIB 5.87 g/L、FDP 8.19 μg/L、D-二聚体1.51 μg/L。流式细胞术免疫分型示骨髓中异常细胞$CD117^+$，$CD34^-$，$TdT^-$，骨髓活检示骨髓增生极度活跃，原始细胞为主，MPO部分阳性，$CD13^{\pm}$，$CD14^-$，$CD68^-$，$CD15^-$，$CD3^-$，CD20，$CD79^-$，$EMA^-$。骨髓染色体核型正常。常见融合基因检测阴性。梅毒抗体、HIV抗体阴性，乙肝、丙肝标志物阴性，痰培养示洛非不动杆菌阳性。胸部CT示双肺少许炎症、纵隔淋

巴结肿大，心电图正常，腹部B超示脂肪肝，余未见明显异常。

诊断：①急性髓细胞白血病$M_1$；②扁桃体炎；③双侧肺部感染。予抗感染、输血、补液、碱化尿液等治疗，同时予IA(IDA 10 mg d1～d3，Ara-C 150 mg d1～d7)方案化疗，化疗后骨髓抑制期给予输血、血小板悬液、抗感染、G-CSF，IL-11等对症支持治疗。化疗结束2周后血常规基本恢复正常，骨髓穿刺示完全缓解。予腰穿鞘内注射预防中枢神经系统白血病，脑脊液检查正常，予出院休养，嘱门诊随访，监测血常规、肝肾功能，定期入院化疗。

**病例二**

患者，男性，26岁，已婚。因牙龈出血、鼻衄、乏力2周余就诊。患者2周前无明显诱因出现乏力、牙龈渗血、鼻衄明显，无发热、头痛、咳嗽、咳痰、明显关节肿痛等。1周前刷牙后牙龈出血不止，在当地查血常规示WBC $291.5\times10^9$/L，异常细胞44%，中性粒细胞7%，淋巴细胞47%，Hb 128 g/L，PLT $41\times10^9$/L。凝血功能检查示PT 20 s(对照11.6 s)、APTT 41.6 s(对照33.2 s)、FIB 0.68 g/L。行骨髓穿刺检查示有核细胞增生极度活跃，原始细胞占有核细胞的79.5%，红系、巨核系明显受抑。原始细胞化学染色POX阴性，PAS大部分呈颗粒状阳性，NAE阴性。予低温冷沉淀20 U，新鲜冰冻血浆200 ml纠正凝血功能，并予IDA10 mg化疗3天。发病以来，饮食、睡眠尚可，二便正常。为进一步诊治收入我科。既往健康，否认肝炎、结核等传染病病史，无毒物、放射线接触史，无药物过敏、输血、手术史等。育有一子，爱人及孩子体健，父母健在，一妹体健。入院查体：贫血貌，巩膜无黄染，双下肢皮肤黏膜可见出血点，颈部、腋窝可扪及多个肿大淋巴结，最大约1 cm×1.5 cm。口腔黏膜无溃疡，扁桃体无肿大。胸骨无压痛，双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音，心率88次/分，律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音，腹软，无压痛，肝、脾肋下未及，关节无肿胀畸形，双下肢无凹陷性水肿，神经系统检查无异常。复查血常规示WBC $4.6\times10^9$/L，Hb 103 g/L，PLT $30\times10^9$/L，肝肾功能正常。凝血功能检查示PT 13.3 s(对照13.2 s)、APTT 33.2 s(对照33.0 s)、FIB 1.84 g/L、FDP1.60 μg/L、D-二聚体0.43 μg/L。流式细胞术免疫分型示骨髓中异常细胞$Cy79a^+$、$CD19^+$、$CD34^-$、$CD10^-$、$CD20^-$、膜κ或λ(－)。骨髓染色体检查46，XY，t(4;11)，荧光探针原位杂交(FISH)检测提示MLL基因易位。梅毒抗体、HIV抗体阴性，乙肝、丙肝标志物阴性。胸部CT示双肺未见明显异常、纵隔淋巴结肿大，心电图正常，腹部B超未见明显异常。

诊断：急性淋巴细胞白血病，t(4;11)，MLL。予补液、碱化尿液等治疗，同时在外院IDA化疗3天的基础上予VLP方案化疗，化疗后骨髓抑制期予输血、血小板悬液、G-CSF，IL-11等对症支持治疗。4周后骨髓穿刺示完全缓解。予腰穿鞘内注射预防中枢神经系统白血病，脑脊液检查正常，准予出院休养，嘱门诊随访，监测血常规、肝肾功能，定期入院化疗。

(吕书晴　陈　洁　王健民)

## 第二节　慢性髓细胞白血病

慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukemia，CML)是一种起源于多能造血干细胞的恶性克隆增殖性疾病，伴有特征性t(9;22)(q34;q11)染色体易位(Ph染色体)，并形成BCR/

ABL 融合基因。临床主要表现为脾肿大、外周血粒细胞增多并出现幼稚粒细胞。自然病程包括慢性期、加速期及急变期三个阶段。早期症状多与肿瘤负荷增高和贫血有关，表现为乏力、纳差、多汗和体重减轻，许多患者因脾大或白细胞增多在体检中发现。CML 占全部白血病的 20%～35%，占慢性白血病的 90%，发病率随年龄增长而逐步上升，诊断时的中位年龄为 45～50 岁，峰值发病年龄为 50～60 岁。

## 一、问诊要点

1. 起病情况，乏力、低热、盗汗、体重减轻等表现；纳差、腹部不适、饱胀感等脾脏增大引起的症状，少数患者可因脾梗死或脾周围炎出现左上腹和左肩部疼痛；呼吸困难、耳鸣、头晕、视物模糊、神志改变、阴茎异常勃起等白细胞淤滞症状；皮肤瘙痒、皮疹、牙龈渗血、鼻衄、皮肤紫癜、骨关节疼痛等。诊治经过及一般情况。

2. 心肺脑血管等慢性疾病史，肝炎、疟疾等传染病病史。毒物及放射线接触史，女性月经生育情况，家族史。

## 二、查体要点

1. 皮肤黏膜颜色、出血点、皮疹等。

2. 淋巴结肿大在 CML 患者并不常见。

3. 肝、脾肿大情况。脾大是 CML 最常见和最突出的体征，脾肿大程度轻重不一，轻者肋下刚触及，重者可至盆腔，肿大的脾脏质地坚硬，可扪及脾切迹；部分患者有轻到中度肝肿大。

4. 发热患者寻找潜在的感染灶，如口腔、咽部、肺部、肛周及皮肤等部位。

## 三、辅助检查

（一）首选检查

1. 血常规：外周血白细胞增高是 CML 慢性期的主要特征，通常＞$25\times10^9$/L，高者可达$(100\sim300)\times10^9$/L。白细胞分类为成熟粒细胞比例增加，可见各阶段幼稚粒细胞，以中幼粒及晚幼粒细胞为主；原粒细胞＋早幼粒细胞＜10%。多数患者嗜碱性粒细胞增多，伴或不伴有嗜酸性粒细胞增多。通常有轻度贫血，30%～50%的患者血小板增多。

2. 骨髓细胞学检查：骨髓增生明显活跃或极度活跃，粒红比例可达(10～30)∶1。慢性期分类以中、晚幼粒细胞为主，原粒细胞≤10%，原粒＋早幼粒＜15%，嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞比例增加。红系和淋巴细胞比例显著减少。巨核细胞数量增高或正常，易见小巨核细胞。

3. 骨髓活检：粒系显著增生，网状纤维增加，偶可见中至重度的骨髓纤维化。

4. 遗传学检查：90%～95%的患者有 t(9;22)(q34;q11)染色体易位，RT－PCR、定量 PCR 或荧光原位杂交(FISH)等方法可检测到 BCR/ABL 融合基因。少数患者存在“变异型”易位，但 BCR/ABL 融合基因阳性。

（二）次选检查

1. 中性粒细胞碱性磷酸酶积分(NAP)：初诊时 NAP 积分显著降低或阴性，但随着治疗进行或疾病进展可增加。

2. 免疫分型：慢性期为髓系弱表达，如 $CD15^+$、$HLA-DR^+$。急变期则有各种髓系和(或)淋系的抗原表达。

3. 突变检测：BCR/ABL 融合基因 ABL 激酶区点突变与酪氨酸激酶抑制剂耐药有关。

4. 血清生化测定：血清维生素 $B_{12}$ 浓度和维生素 $B_{12}$ 转运蛋白浓度增加；血清尿酸、乳酸脱氢酶常增高。

5. 腹部 B 超、CT、MRI 等：可有肝脾肿大、脾梗死或脾周围炎。

6. 胸片或胸部 CT：部分患者可能合并肺部感染。

## 四、诊断标准及分期

(一) 慢性期(CP)

1. 临床表现：无症状，或有低热、乏力、盗汗、体重减轻和脾肿大等表现。

2. 血象：白细胞数明显增高，主要为中性中晚幼和杆状核粒细胞；原始细胞<(5%～10%)，嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞增多。

3. 骨髓象：增生明显活跃至极度活跃，以粒系增生为主，嗜酸、嗜碱细胞增多，原始细胞<10%。

4. 组化/免疫分型：NAP 积分显著降低，免疫表型为髓系的弱表达。

5. 细胞及分子遗传学：染色体核型分析示 t(9;22)(q34;q11)或复杂易位，BCR/ABL 融合基因阳性。

(二) 加速期(AP)

具有下列一条或一条以上者：

1. 外周血白细胞和(或)骨髓中有核细胞中原始细胞占 10%～19%。

2. 外周血嗜碱性粒细胞≥20%。

3. 与治疗无关的持续性血小板减少(<$100\times10^9$/L)或治疗无效的持续性血小板增多(>$1\,000\times10^9$/L)。

4. 治疗无效的进行性白细胞增多和脾肿大。

5. 细胞遗传学示克隆演变，出现+8、+Ph、i(17q)、－Y 等附加染色体异常。

(三) 急变期(BC)

具有下列一条或一条以上者：

1. 外周血白细胞或骨髓中有核细胞中原始细胞≥20%。约 70%的患者为急髓变，20%～30%为急淋变。

2. 髓外浸润：常见部位为皮肤、淋巴结、脾、骨骼或中枢神经系统。

3. 骨髓活检示原始细胞大量聚集或成簇。

## 五、鉴别诊断

1. 类白血病反应：多见于严重感染、炎症或恶性肿瘤基础上，无 Ph 染色体和 BCR/ABL 融合基因，外周血以中性杆状核为主，NAP 积分升高或正常，如果诱因去除，白细胞计数可恢复正常。

2. 其他骨髓增殖性肿瘤：CML 可合并骨髓纤维化，可同时有血小板和红细胞增多，需与原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症鉴别。该类疾病白细胞增多

不如 CML 显著，无 Ph 染色体和 BCR/ABL 融合基因，且有各自特征性的表现。

3. CML 有脾大时需与肝硬化、血吸虫病、淋巴瘤等鉴别，发生脾梗死或脾周围炎时应与急腹症相鉴别。

## 六、治疗

（一）慢性期治疗

1. 羟基脲：一般口服初始剂量 2 g/d，当白细胞数降至 $20\times10^9$/L 时，可 0.5～1.0 g/d 维持，若白细胞总数显著增高，可短时间应用 3.0～4.0 g/d 的剂量。需每周监测血常规，调整药物剂量。羟基脲不能改善 CML 的长期预后，不能延缓或阻止急变的发生。

2. 干扰素：300 万～500 万 U/($m^2$ · d)皮下或肌内注射，需要连续应用 10 个月以上。不良反应包括头痛、发热、畏寒酸痛等流感样症状。干扰素可使 70%～80%的患者获得血液学缓解，20%～30%的患者获得细胞遗传学反应。干扰素还可以与其他化疗药物合用。

3. 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)：

(1) 伊马替尼(格列卫 STI-571)：是针对 BCR/ABL 酪氨酸激酶的靶向治疗药物，目前作为 CML 的标准一线治疗药物(口服 400 mg/d)，显示出良好的疗效和耐受性。大部分患者可在 3 个月时获得完全血液学反应，12 个月时获得主要细胞遗传学反应，18 个月时获得完全细胞遗传学反应。标准剂量伊马替尼耐药的患者可将剂量增加至 600 mg 或 800 mg。在伊马替尼用药过程中进行分子学及细胞遗传学检测非常重要。对伊马替尼治疗反应欠佳的患者应检查 BCR/ABL 蛋白激酶位点突变。

(2) 第二代 TKI：对伊马替尼耐药或不耐受的患者，改用尼洛替尼或达沙替尼后约 50%可获得较好的长期疗效，但对 BCR/ABL 激酶区 T315I 突变者无效。初治患者如果应用尼洛替尼(300～400 mg，2 次/d)或达沙替尼(100 mg/d)获得细胞遗传学或分子学反应比伊马替尼更快。

4. 异基因造血干细胞移植：是唯一可能治愈 CML 的方法，曾经作为相对年轻的慢性期患者的一线治疗方法，随着伊马替尼疗效的逐渐验证，目前已经不再推荐将移植作为成年患者的初始治疗，而更多应用于 TKI 治疗失败之后。

5. 脾切除：适用于给患者带来痛苦的巨脾或脾功能亢进者，术后可能并发感染、栓塞或出血。

6. 白细胞单采：适用于白细胞数过高(>$100\times10^9$/L)或妊娠者，可减少化疗杀伤的白血病细胞数，减少尿酸生成。

（二）加速期和急变期治疗

1. 化疗：进入加速期或急变期应按急性白血病治疗，化疗方案根据细胞类型而定，分别应用针对急性髓细胞白血病或急性淋巴细胞白血病的联合化疗方案，但缓解率低。

2. TKI：伊马替尼可用于加速或急变期(400 mg/d 或 600 mg/d)，部分患者可获得血液学反应和细胞遗传学反应。伊马替尼联合常规化疗药物可提高疗效。如果急变出现在伊马替尼治疗过程中，可应用第二代 TKI。

3. 异基因造血干细胞移植：可作为加速期或急变期患者的一线治疗方法，在化疗诱导获得细胞遗传学反应后应尽早移植。

（三）治疗中注意事项和预后

在CML初发或急变时为防止高尿酸血症引起的尿酸性肾病，可服用别嘌呤醇（100 mg，3次/d），并予碳酸氢钠碱化尿液，并适当补液和利尿。伊马替尼用药过程中可能出现水肿、皮疹、肝功能异常、白细胞及血小板减少等不良反应，需严密观察，及时对症处理。多种因素影响CML患者的生存期及预后，根据发病时年龄、白细胞数、原始细胞比例、嗜酸及嗜碱性粒细胞计数、肝脾肿大程度等因素，可将CML划分为低危、中危和高危组（见表8-2-1）。但是近年来，造血干细胞移植和伊马替尼等TKI类新药的应用，明显改善3CML的预后，显著延长了患者的平均生存期。

**表8-2-1　CML预后因素评分**

| 评分系统 | 计算公式 | 危险分层 | 中位生存时间 |
|---|---|---|---|
| Sokal（1984）适用于化疗患者 | exp{0.011 6×（年龄－43.4）＋0.034 5×（脾大小－7.15）＋0.188×[（血小板数/700）$^2$－0.056 3]＋0.087×（原始细胞百分数－2.10）} | 低危组：<0.8<br>中危组：0.8～1.2<br>高危组：>1.2 | 5年<br>3.5年<br>2.5年 |
| Hasford（1998）适用于干扰素治疗患者 | [0.666 6×年龄（<50岁，0；≥50岁，1）＋0.420×脾大小（肋缘下cm数）＋0.058 4×原始细胞（%）＋0.203 9×嗜碱粒细胞（<3%，0；≥3%，1）＋1.095 6×血小板数（<1 500×10$^9$/L，0；≥1 500×10$^9$/L，1）]×1 000 | 低危组：≤780<br>中危组：781～1 480<br>高危组：>1 480 | 96月<br>65月<br>42月 |

## 七、病例介绍

患者，男性，57岁，因乏力、消瘦5个月，腹胀1个月来诊。无发热、牙龈渗血、鼻衄、皮肤紫癜、骨关节疼痛等。查体：轻度贫血貌，全身浅表淋巴结未触及肿大，胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝肋下未及，脾肋下4 cm可及，质硬，可扪及脾切迹，无触痛。血常规示WBC 489×10$^9$/L，中性中幼粒16%，晚幼粒6%，杆状核16%，分叶核39%，淋巴细胞14%，单核细胞1%，嗜酸细胞4%，嗜碱细胞4%，Hb 97 g/L，PLT 622×10$^9$/L。骨髓穿刺示骨髓增生极度活跃，粒系增生活跃，占93.5%，以中、晚幼粒及成熟阶段粒细胞为主，嗜酸细胞易见；红系占2%，形态大致正常；全片见巨核细胞571个（2.5 cm×3 cm），以过度及成熟阶段巨核细胞为主，血小板成簇可见。NAP积分：0分。骨髓细胞染色体46，XY，t(9;22)[20]，定量PCR检测融合基因：BCR-ABL210/ABL=87.5%。腹部CT提示脾脏肿大。

诊断：慢性髓细胞白血病（慢性期）。行白细胞单采，口服羟基脲，并给予碳酸氢钠碱化尿液、别嘌醇降低尿酸。2周后停用羟基脲，开始服用伊马替尼400 mg/d。3个月后复查，骨髓穿制提示血液学缓解，染色体46，XY，t(9;22)[17]/46，XY[3]，融合基因BCR-ABL210/ABL=13.4%。6个月后获得细胞遗传学缓解，染色体46，XY[20]，融合基因BCR-ABL210/ABL=1.89%。12个月后复查融合基因BCR-ABL210/ABL=0%。其后一直维持口服伊马替尼400 mg/d，定期行定量PCR监测BCR-ABL水平。

（邱慧颖）

## 第三节　慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia，CLL)是由于成熟淋巴细胞克隆性增生，浸润骨髓、血液、淋巴结和其他器官，最终导致正常造血功能衰竭的恶性血液病。95%以上的CLL为B细胞型，3%～5%为T细胞型。起病隐袭，进展缓慢，临床上以全身淋巴结无痛性、进行性肿大为主要表现，早期可有疲倦、乏力，晚期可出现低热、消瘦、盗汗、贫血、血小板减少、皮肤黏膜紫癜等，可有皮肤增厚、结节、斑丘疹、全身红皮病等皮肤损害表现，多见于T细胞型。正常免疫功能减退，易反复感染。CLL在我国及亚洲地区发生率较低，仅占慢性白血病的10%，而欧美发病率很高，占慢性白血病的50%以上。多发于老年人，50岁以上占90%，男女之比为2∶1。

### 一、问诊要点

1. 起病情况，乏力、盗汗、发热、体重减轻等代谢增加的表现，皮肤瘙痒、皮疹、黄疸等表现，淋巴结肿大的出现时间、部位、大小、发展过程，牙龈渗血、鼻衄、皮肤紫癜等出血倾向，淋巴结肿大引起的压迫症状，如纵隔淋巴结肿大可引起咳嗽、声音嘶哑及呼吸困难等，反复感染、重要脏器功能不全的表现。

2. 心肺脑血管等慢性疾病、肝炎、糖尿病等病史，家族中有无类似患者。

### 二、查体要点

1. 皮肤黏膜颜色、紫癜、皮疹、结节等。

2. 全身淋巴结肿大情况，特别是颈部、腋窝。

3. 肝、脾是否肿大，半数有脾大，甚至可达盆腔，少数可有肝大。

4. 发热患者寻找潜在的感染灶，如口腔、咽部、肺部、肛周及皮肤等部位。

### 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：白细胞总数升高，多数$>30\times10^9$/L，淋巴细胞多$\geqslant$60%，以成熟小淋巴细胞为主，多数形态和正常小淋巴细胞一样，核仁不明显，部分病例的细胞略幼稚，即染色质略疏松，核仁较明显，仍属成熟淋巴细胞，有时可见少数幼稚淋巴细胞和个别原始淋巴细胞。红细胞和血小板数早期正常，晚期减低。5%～8%的患者可出现免疫性血细胞减少。

2. 骨髓细胞学检查：骨髓增生明显活跃或极度活跃，淋巴细胞显著增多，占40%以上，以形态类似正常的成熟淋巴细胞为主，原始及幼稚淋巴细胞一般$<$5%；粒系、红系及巨核系增生受抑。

3. 骨髓活检：可见淋巴细胞不同浸润表现，间质型约占30%，预后良好，结节型约占35%，预后较好，弥漫型约占25%，预后不良。

4. 免疫学分型：B-CLL SIgM或IgM和IgD弱阳性，呈$\kappa$或$\lambda$单克隆轻链型；CD5、CD19、CD23、CD79a、CD43阳性，CD20、CD22、CD11c弱阳性，部分CD38、ZAP-70阳性，CD10、Cyclin D1阴性。T-CLL CD2、CD3、CD7阳性，TdT、CD1a阴性，60% $CD4^+$/

$CD8^-$，25% $CD4^+/CD8^+$，15% $CD4^-/CD8^+$。

5. 遗传学检查：B-CLL 80%以上患者有下列染色体畸变，如 13q14 缺失，11q22～23 缺失(ATM 基因缺失)，6q21 缺失，17p13 缺失(P53 基因缺失)，三体 12，14q+等，13q 缺失和正常核型预后较好，11q 缺失、17p 缺失、三体 12 预后较差，其中 17p 缺失(P53 基因缺失)多为晚期或临床进展患者；免疫球蛋白重链可变区($IgV_H$)突变发生在约 50%的患者中，预后良好，无 $IgV_H$ 突变者常有 CD38、ZAP-70 高表达，预后较差。T-CLL 大多有 14q11～32 间断裂倒位，其他如 t(11;14)(q11;q32)，idic(8p11)，t(8;8)(p11～12;q12)，三体 8，12p13 缺失等；少数患者存在 TCL1、TCL1b、ATM 基因、P53 基因突变。

(二) 次选检查

1. 血清免疫球蛋白：40%～50%病例的正常免疫球蛋白减少。约 5%的病例血清中出现单克隆球蛋白，IgM 型多见，可伴有高黏滞血症和冷球蛋白血症。

2. Coombs 试验：20%的病例阳性，可并发自身免疫性溶血性贫血。

3. 腹部 B 超、CT、MRI 等：可有肝脾肿大，纵隔、腹膜后等深部淋巴结肿大。

4. 抗核抗体等自身免疫指标：部分患者可以合并系统性红斑狼疮等结缔组织病，可予筛查。

5. 病毒标志物：可予筛查，以助鉴别诊断。

6. 淋巴结活检：不是必需检查，与小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)表现相同，当怀疑发生转化时可以进行，如果发生转化为大 B 细胞型或免疫母细胞有助于 Richter 综合征诊断。

## 四、诊断

(一) 诊断标准

1. 临床表现：①可有疲倦、乏力、消瘦、低热、贫血、出血表现。②淋巴结、肝、脾肿大，部分患者可有结外侵犯。

2. 实验室检查：①血常规 WBC>$10\times10^9$/L，淋巴细胞≥50%，绝对值≥$5\times10^9$/L，以成熟小淋巴细胞为主，有时可见少数幼稚淋巴细胞或不典型淋巴细胞。②骨髓增生明显活跃或极度活跃，成熟淋巴细胞≥40%。骨髓活检可见淋巴细胞不同浸润情况：间质型、结节型、弥漫型。③免疫表型检查符合 B-CLL 或 T-CLL。④遗传学改变。

具备实验室检查①项+②或③项即可确诊。遗传学改变为重要参考条件。

(二) 临床分期(见表 8-3-1)

**表 8-3-1　CLL 的分期标准**

| 分期 | | | 标准 |
|---|---|---|---|
| Rai | 低危 | 0 期 | 血和骨髓中淋巴细胞增多。 |
| | 中危 | Ⅰ期 | 0 期+淋巴结肿大。 |
| | | Ⅱ期 | 0 期或Ⅰ期+脾脏肿大和(或)肝脏肿大。 |
| | 高危 | Ⅲ期 | 0～Ⅱ期+非免疫性贫血(Hb<110 g/L)。 |
| | | Ⅳ期 | 0～Ⅲ期+非免疫性血小板减少(<$100\times10^9$/L)。 |

续表

| 分 期 | | 标 准 |
|---|---|---|
| Binet | A 期 | 无贫血和血小板减少，颈、腋下、腹股沟淋巴结，以及肝、脾 5 个区域中累及 3 个以下。 |
| | B 期 | 无贫血和血小板减少，淋巴结和肝脾受累区域≥3 个。 |
| | C 期 | 不论淋巴结和肝脾累及区域数多少，但有贫血（Hb＜100 g/L）和（或）血小板减少（＜$100\times10^9$/L） |

## 五、鉴别诊断

1. 病毒感染：可引起淋巴细胞增多，但为多克隆性和暂时性，感染控制后淋巴细胞数逐渐恢复正常。

2. 淋巴瘤：目前认为 CLL 和 SLL 是一种疾病的不同表现，以骨髓和血液受累为主时诊断 CLL，以淋巴结病变为主时诊断 SLL，兼有两者特征时可诊断为 CLL/SLL。其他类型的低度恶性 B 细胞淋巴瘤侵犯骨髓引起的淋巴瘤细胞白血病，异常淋巴细胞常有核裂并呈多形性，免疫表型 FMC7、CD10、SIgM 强阳性，CD5 阴性。

3. 幼淋巴细胞白血病：其病程较 CLL 短，常有巨脾，无或有轻度淋巴结肿大，白细胞总数显著增高，以幼淋巴细胞占优势（＞55%），其细胞较 CLL 细胞大，核仁明显，B 细胞型高表达 FMC7、CD22、SIgM，CD5 阴性。

4. 毛细胞白血病：一般为全血细胞减少，少数患者白细胞增高，脾大，淋巴结肿大不常见，骨髓常出现干抽，细胞比 CLL 细胞大，胞浆丰富，表面有纤毛状突起，酒石酸抵抗的酸性磷酸酶染色阳性，CD5 阴性，高表达 CD25、CD11c 和 CD103，可与慢性淋巴细胞白血病区别。

5. 伴有循环绒毛淋巴细胞的脾脏淋巴瘤：为原发脾脏的淋巴瘤，部分患者可伴有单克隆免疫球蛋白增高，外周血和骨髓中可出现数量不等的绒毛淋巴细胞，CD22、CD24 阳性，CD5、CD25、CD11c 和 CD103 阴性。

## 六、治疗

### （一）治疗原则和方法

治疗的目的是减少并发症，改善生活质量，早期患者可以不予治疗，治疗的指征包括：贫血，血小板减少，巨脾或脾脏进行性增大，淋巴结进行性肿大或出现压迫症状，外周血淋巴细胞计数进行性增高（2 个月内增高＞50%，或在 6 个月内倍增），有严重疲乏、发热、盗汗、体重下降等症状，幼淋转变，Richter 综合征转变等。

1. 对症支持治疗：治疗前高尿酸血症、高白细胞计数、显著脾大患者，予别嘌呤醇 100 mg 口服，3 次/d，并予碳酸氢钠碱化尿液，适当补液增加尿量。白细胞去除术可用于血中白细胞过高患者。应积极预防和控制感染，大剂量丙种免疫球蛋白静脉注射能明显减少感染机会，方法是 0.4 g/kg，每 3 周一次。免疫性溶血可应用糖皮质激素。脾功能亢进者，脾切除对改善血小板减少有益。

2. 化疗：

(1) 烷化剂：瘤可宁(Chlorambucil，CB348)，6～10 mg/d，口服。疗效不显著可加用强的松，即瘤可宁 6～10 mg/d＋泼尼松 30 mg/d，1～5 日，每 4 周重复。每周监测血常规，调整药物剂量。其他烷化剂还有环磷酰胺，COP 或 CHOP 联合方案化疗并不优于单药治疗。

(2) 嘌呤类似物：氟达拉滨(fludarabine，Flu)，用量一般为 25～30 mg/($m^2$ · d)，连续 3 天，静脉滴注，每 4 周重复。完全缓解率达 20%～40%，总反应率约 80%。联合环磷酰胺 250 mg/($m^2$ · d)的 FC 方案，联合米托蒽醌、地塞米松的 FND 方案，疗效优于单用 Flu，但毒性也增大。其他嘌呤类药物还有喷妥司汀(pentostatin，dCF)和克拉曲滨(cladribine，2－CdA)。

3. 免疫治疗：

(1) 抗 CD20 单克隆抗体。利妥昔单抗(Rituximab)是人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体，因 CLL 细胞表面 CD20 表达较少、血浆中存在可溶性 CD20 分子，利妥昔单抗在 CLL 患者体内清除过快，需加大剂量或密度才能有效。Ofatumumab 单抗与 Rituximab 的结合位点不同，能更稳定地结合 CD20，已在复发难治 CLL 患者中的临床试验中证实了 Ofatumumab 的安全性和有效性。

(2) 抗 CD52 单克隆抗体。阿仑单抗(Campath－1H)是人源化的鼠抗人 CD52 单克隆抗体，几乎全部 CLL 细胞表面均有 CD52 表达。17p13 缺失患者，对烷化剂、嘌呤类药物耐药，推荐阿仑单抗为首选治疗。阿仑单抗能够清除血液和骨髓内的 CLL 细胞，也可考虑用于维持治疗。

(3) 抗 CD23 单克隆抗体。鲁西单抗是人猴嵌合型抗 CD23 单克隆抗体，在复发难治 CLL 患者中的临床试验中证实有效。

4. 化学免疫治疗：利妥昔单抗可以增强嘌呤类似物的抗肿瘤活性，利妥昔单抗＋Flu 的完全缓解率和生存率高于单用 Flu。FC 联合利妥昔单抗(FCR)治疗初治 CLL，完全缓解率达 50%～70%。

5. 免疫调节剂：雷那度胺、沙利度胺等可通过多种免疫调节机制发挥抗肿瘤作用。

6. 其他新药：如 Bcl－2 家族抑制剂、热休克蛋白 90 抑制剂等。

7. 造血干细胞移植(HSCT)：在缓解期行自体 HSCT 治疗 CLL 效果优于传统化疗，患者体内的微小残留病可转阴，但随访至 4 年时，50%复发。异基因－HSCT 治疗 CLL，可使部分患者长期存活至治愈，但患者多为老年，常规方案的移植相关并发症多，近年非清髓移植技术不断成熟，可望降低移植相关死亡率。

(二) 治疗中注意事项和预后

患者应用嘌呤类似物后细胞免疫功能抑制明显，易发生机会性感染，治疗期间和治疗后 6 月应给予磺胺甲噁唑(SMZ)480 mg，2 次/d，口服，预防卡氏肺囊虫病，另需预防性应用抗病毒和抗真菌药物。治疗期间和治疗后 2 年内输注血制品应照射输注。CLL 患者中位生存时间约 10 年，但部分患者进展快，积极治疗后生存期仍小于 2 年。

## 七、病例介绍

患者，女性，55 岁，因乏力、盗汗、消瘦 3 个月，发现血常规异常 1 个月余入院。患者 1 个月前拔牙后出现右下颌肿痛，查血常规示 WBC 23.5×$10^9$/L，淋巴细胞 84.1%，Hb 及 PLT

正常。骨髓穿刺示骨髓增生明显活跃，淋巴细胞显著增多，占65%，以成熟小淋巴细胞为主，核圆形，胞浆少，染色质粗颗粒状，核仁及核分裂象少见；粒系、红系及巨核系增生受抑。骨髓淋巴细胞流式细胞术免疫表型分析 $CD5^+$、$CD20^+$、$CD23^+$、$CD19^+$、HLA－DR(＋)、κ轻链(＋)、λ轻链(＋)、$CD10^-$、$CD38^-$、$CD34^-$、$CD117^-$、$CD138^-$、$CD56^-$、$CD25^-$、$FMC^-$、$cMPO^-$。骨髓活检示淋巴细胞多灶性浸润，$CD5^+$、$CD20^+$、$bcl-2^+$、$ki-67^+$。p53基因缺失检测阴性。病程中无发热，有盗汗，3个月内体重下降8 kg，纳差。有糖尿病史。查体：双侧颌下、颈部、腋窝、腹股沟可触及多发淋巴结肿大，最大约2 cm×3 cm，右颌下淋巴结有压痛，余无压痛。胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝脾肋下未及。入院后复查血常规示 WBC $22.9\times10^9$/L，淋巴细胞81.9%，Hb 117 g/L，PLT $165\times10^9$/L。血 IgG 6.06 g/L，IgA 0.50 g/L，IgM 0.27 g/L，血清乳酸脱氢酶221 U/L，$\beta_2$－微球蛋白2.9 mg/L，HIV及HCV阴性，HBsAg（＋）、HBeAb（＋）。超声及CT示腹膜后多发淋巴结肿大，肝脾无肿大。

诊断：慢性淋巴细胞白血病，Rai Ⅰ期，Binet B期。予FND及FC方案化疗各一个疗程，同时予对症支持治疗，复查血常规 WBC $8.2\times10^9$/L，淋巴细胞62.9%，全身淋巴结缩小，达到部分缓解。

（吕书晴）

# 第九章　骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome，MDS)是一组难治性，以血细胞质、量异常和具有高风险发展为急性白血病为特征的造血干细胞克隆性疾病。常同时或先后累及红细胞、白细胞和巨核细胞系造血干(祖)细胞，引起周围血红细胞、粒细胞及血小板减少。临床表现为贫血、感染和出血。可以分为原发性和继发性。原发性 MDS 无明确发病原因；继发性 MDS 多继发于长期放、化疗后，亦可继发于某些自身免疫性疾病、恶性肿瘤等。

## 一、问诊要点

1. 起病情况，头晕、乏力、纳差、虚弱、活动耐受力降低等贫血的症状；皮肤紫癜、瘀点、瘀斑，口腔、鼻腔黏膜的出血，胃肠道、泌尿系统及颅内出血表现；发热情况及特点；有无反复感染表现。病情演变和诊治经过，大小便、体重变化等一般情况。

2. 既往血常规情况，肝炎、结缔组织病、恶性肿瘤放化疗等病史，近期特殊药物应用史；毒物、放射线接触史，手术史、输血史；女性月经生育情况；家族史。

## 二、查体要点

1. 面色、睑结膜、口唇及甲床苍白等贫血体征，口腔血疱，皮肤瘀点瘀斑，皮下结节或皮疹等。

2. 长期贫血者注意有无心脏增大等贫血性心脏病的体征。

3. 有无胸骨压痛，淋巴结、肝、脾肿大情况。

4. 脏器出血的体征及感染部位的体征。

5. 继发性 MDS 注意原发病体征。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：多为血细胞减少，正细胞性或大细胞性贫血，少数为小细胞低色素性贫血，部分可仅有一系(常为贫血，也可为血小板减低或中性粒细胞减少)或两系减少。少数患者白细胞增多，网织红细胞比值正常或降低，少数可略高。周围血片红细胞大小不均，可见巨大红细胞、嗜多色性或点彩红细胞、幼红细胞。粒细胞分叶过多，胞浆内颗粒少，单核细胞增多，形态异常等。血小板大小不均，可见巨大血小板，颗粒减少或缺乏，偶可见小巨核细胞。

2. 骨髓细胞学检查：骨髓多增生活跃或明显活跃，少数病例可增生减低。具有一系或多系发育异常的病态造血形态学表现。红系比例常增高，少数降低；幼红细胞常有巨幼样变，多核、花瓣样核、核出芽、核碎裂，核浆发育不平衡；可有铁粒幼红细胞及环形铁粒幼红细胞增多；成熟红细胞形态改变同外周血片。粒单核系原幼细胞可增多，可有 Auer 小体；核分叶过多或过少，核浆发育不平衡，胞浆颗粒过多或过少；成熟粒单核细胞形态改变同外周血

片。出现淋巴样小巨核、小圆核小巨核、大单圆核或有多个小核的大巨核细胞，以及分叶核过多的巨核细胞，胞浆颗粒减少；可出现巨大血小板。

3. 骨髓活检：多数病例骨髓增生活跃或明显活跃，少数正常增生，个别增生低下。造血组织面积增大(大于50%)或正常(30%～50%)。造血细胞定位紊乱：红系和巨核系分布在骨小梁旁区或骨小梁表面，而不分布在中央窦周围；粒系分布在小梁间中心区，而不分布在骨小梁表面。可见特征性的"不成熟前体细胞异常定位(ALIP)"，即3～5个以上原粒或早幼粒细胞聚集成簇，位于小梁旁区或小梁间区。ALIP患者更具有转变成急性髓细胞白血病的倾向。骨髓原始红细胞增多，可呈红系造血岛。骨髓中常见较多的巨核细胞，且多为小巨核细胞。基质改变：血管窦变性、破裂、间质水肿、骨改建活动增强，表现为骨吸收，小腔中有破骨细胞以及骨样组织表面排列成骨细胞，网状纤维增多。

4. 细胞遗传学：40%～70%的原发性MDS和95%继发性MDS患者可检出染色体异常。常见者有－5、5q－、－7、7q－、三体8、20q－，－Y等，还可有复杂染色体异常。染色体检查对预后具有一定预测价值，如－7/7q－和复杂染色体异常者，约72%转化为急性白血病，中位生存期短，预后差。

(二) 次选检查

1. 骨髓细胞培养：粒单祖细胞(CFU－GM)集落减少，无生长而集簇增多，集簇与集落比值增大，白血病祖细胞(CFU－L)集落增多。

2. 血清铁、总铁结合力、铁蛋白、叶酸、维生素$B_{12}$测定。

3. 酸溶血试验，流式细胞术测定血细胞CD55、CD59表达。

4. 血液生化：肝肾功能、乳酸脱氢酶、$\beta_2$－微球蛋白等。

5. 免疫球蛋白定量、T细胞亚群、自身免疫抗体检查。

6. 病毒标志物、肿瘤标志物测定。

7. 血清促红细胞生成素(EPO)水平测定。

8. 胸片、B超等影像学检查：极少部分患者可有淋巴结、肝、脾肿大。必要时胃肠镜、妇科检查等排除各部位肿瘤。

**四、诊断**

1. 临床表现常以贫血为主，可兼有发热或出血。初期可无症状。

2. 外周血一系或多系减少。

3. 骨髓有核细胞常增多，髓系细胞一系或多系发育异常的病态造血形态学表现。

4. 能排除叶酸或维生素$B_{12}$缺乏、重金属中毒、微小病毒B19或HIV病毒感染及应用粒细胞集落刺激因子等引起的非克隆性血细胞发育异常。

5. 以下实验室检查结果有助于诊断本病：①骨髓组织切片显示造血组织空间定位紊乱，或ALIP(＋)；②有非随机性－5/5q－、－7/7q－、＋8、20q－等MDS常见的核型异常；③血细胞克隆性分析提示单克隆造血；④姊妹染色体单体分化(SCD)试验延迟，或有其他造血细胞周期延长的证据；⑤造血细胞出现ras或fms等MDS可有的癌基因异常。

6. 分型：FAB分型将MDS分为5型①难治性贫血(RA)；②难治性贫血伴环状铁粒幼细胞(RAS)；③难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)；④难治性贫血伴原始细胞增多转化型(RAEB－t)；慢性粒单核细胞白血病(CMML)。现多采用WHO分型(见表9－

1)，取消了 RAEB－t，将急性髓细胞白血病和 MDS 的骨髓原始细胞分界线降低为 20%；将 CMML 归入新的骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病(MDS/MPD)大类；增加了一些新的亚型；当有克隆性细胞遗传学异常 t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13;q22)或 t(16;16)(p13;q22)、t(15;17)(q22;q12)时，即使原始细胞＜20%，也直接诊断为 AML，不诊断为 MDS。

**表 9－1　WHO 的 MDS 分型标准(2008 年修订)**

| 分型 | 外周血 | 骨髓 |
|---|---|---|
| 难治性贫血伴单系病态造血(RCUD)<br>难治性贫血(RA)<br>难治性中性粒细胞减少(RN)<br>难治性血小板减少(RT) | 一系或两系血细胞减少*<br>原始细胞无或少见(＜1%)** | 一系病态造血：病态造血的细胞占该系细胞 10%或以上<br>原始细胞＜5%<br>环状铁粒幼细胞＜15% |
| 难治性贫血伴环状铁粒幼细胞(RARS) | 贫血<br>无原始细胞 | 环状铁粒幼细胞≥15%<br>仅红系病态造血<br>原始细胞＜5% |
| 难治性血细胞减少伴多系病态造血(RCMD) | 血细胞减少<br>原始细胞无或少见(＜1%)**<br>无 Auer 小体<br>单核细胞＜$1\times10^9$/L | 大于两系病态造血的细胞≥10%<br>原始细胞＜5%<br>无 Auer 小体<br>环状铁粒幼细胞≥15% |
| 难治性贫血伴原始细胞增多-1(RAEB-1) | 血细胞减少<br>原始细胞＜5%**<br>无 Auer 小体<br>单核细胞＜$1\times10^9$/L | 一系或多系病态造血<br>原始细胞 5%～9%**<br>无 Auer 小体 |
| 难治性贫血伴原始细胞增多-2(RAEB-2) | 血细胞减少<br>原始细胞 5%～19%<br>有或无 Auer 小体***<br>单核细胞＜$1\times10^9$/L | 一系或多系病态造血<br>原始细胞 10%～19%<br>有或无 Auer 小体*** |
| MDS-未分类(MDS-U) | 血细胞减少<br>原始细胞≤1%** | 各系病态造血细胞＜10%，伴细胞遗传学异常可拟诊 MDS<br>原始细胞＜5% |
| MDS 伴单纯 5q－ | 贫血<br>血小板正常或升高<br>原始细胞无或少见(＜1%) | 分叶减少的巨核细胞正常或增多<br>原始细胞＜5%<br>细胞遗传学异常仅见 5q－<br>无 Auer 小体 |

注：*两系血细胞减少偶见，全血细胞减少应诊断为 MDS－U。

**如果骨髓中原始细胞＜5%，外周血中 2%～4%，则诊断为 RAEB－1。如 RCUD 和 RCMD 患者外周血原始细胞为 1%，应诊断为 MDS－U。

***伴有 Auer 小体，原始细胞在外周血中＜5%，骨髓中＜10%，应诊断为 RAEB－2。

7. MDS 临床分级和预后评估：根据患者骨髓原始细胞数、染色体核型和受累血细胞系列数进行预后评分(IPSS)(见表 9－2)，并据此积分将 MDS 患者分为低危、中危－1、中危－2、高危四个组(见表9－3)。



时光若水 總是無言

**表 9-2 MDS 的国际预后评分标准(IPSS)**

| 评分 | 0 | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
|---|---|---|---|---|---|
| 骨髓原始细胞数(%) | <5 | 5～10 | — | 11～20 | 21～30 |
| 染色体核型 | 良好 | 中等 | 不良 | — | — |
| 血细胞减少系列 | 0/1 | 2/3 | — | — | — |

注：预后良好核型：正常核型、－Y、5q－、20q－；预后不良核型：复杂核型(≥3 种异常)、7 号染色体异常；预后中间核型：其他异常核型。血细胞减少的标准：Hb<100 g/L；中性粒细胞<$1.8\times10^9$/L；PLT<$100\times10^9$/L。

**表 9-3 MDS 的危险度分组及预后**

| | 低危组 | 中危-1 组 | 中危-2 组 | 高危组 |
|---|---|---|---|---|
| 评分 | 0 | 0.5～1.0 | 1.5～2.0 | ≥2.5 |
| 未治疗的患者 25%进展到 AML 时间(年) | 9.4 | 3.3 | 1.1 | 0.2 |
| 未治疗的中位生存时间(年) | 5.7 | 3.5 | 1.2 | 0.4 |

8. 治疗相关或疾病相关 MDS：过去(常为 4～6 年前)曾接受过细胞毒药物化疗和(或)放射治疗而发生的 MDS，可诊断为治疗相关 MDS(t-MDS)。可有以下特点：①多系血细胞发育异常；②骨髓增生减低多见；③染色体异常发生率高，且多为复杂核型；④常持续进展，转化为急性髓细胞白血病。某些疾病如自身免疫性疾病伴发的 MDS 称疾病相关性 MDS。

## 五、鉴别诊断

1. 具有病态造血的其他疾病：病态造血并非 MDS 所特有，轻度病态造血还可见于骨髓增殖性疾病(如慢性粒细胞白血病、原发性血小板增多症、骨髓纤维化)、红白血病、多发性骨髓瘤以及非造血组织肿瘤，一般小于 10%。骨髓涂片及组织活检是鉴别主要手段。

2. 巨幼细胞性贫血：MDS 患者骨髓象常有红细胞系的“类巨幼样变”，应与巨幼细胞性贫血鉴别，后者常有导致叶酸和(或)维生素 $B_{12}$ 缺乏的原因，血清叶酸和(或)维生素 $B_{12}$ 含量减低，对叶酸与维生素 $B_{12}$ 的治疗有良好的反应可资鉴别。

3. 再生障碍性贫血：MDS 患者可有全血细胞减少，且少数患者骨髓增生低下，应与再生障碍性贫血鉴别。MDS 患者骨髓小粒中主要是造血细胞，有时可见一小簇不典型原始细胞，再生障碍性贫血骨髓中小粒中主要是非造血细胞，无病态造血及 ALIP 现象。

4. 溶血性贫血：MDS 患者骨髓中红系增生易与溶血性贫血相混淆。MDS 时网织红细胞绝对值低于正常或正常，骨髓有病态造血，有关溶血性贫血的特异性实验室检查大多为阴性。

5. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)：可有全血细胞减少，有时可出现病态造血的表现，并有向 MDS 转化的可能，酸溶血试验阳性，血细胞 CD55、CD59 表达降低可鉴别。

6. 急性白血病：MDS 患者骨髓中均有一定程度原始细胞增多，但均不超过 20%。

## 六、治疗

（一）治疗原则和方法

根据患者 IPSS 危险度分组、年龄、体能状态制定个体化治疗方案。以支持治疗为基础，促进正常造血，抑制恶性克隆增生，提高生活质量，延长生存期。

1. 对症支持治疗：对有症状的贫血患者给予浓缩红细胞输注；血小板小于 $20\times10^9$/L、有出血倾向的患者给予血小板输注和止血药物治疗；积极防治感染。对于红细胞输注＞20～30 U 患者，应考虑去铁治疗，防止继发性血色病对脏器的损害。

2. 造血细胞因子治疗：对有症状的难治性贫血患者，血清 EPO 水平＜500 U/L，可使用重组人 EPO 10 000 U，皮下注射，每周 3 次，如无反应 6～12 周后剂量可加倍，或联合重组人粒细胞集落刺激因子（G－GSF）或重组人粒单细胞集落刺激因子（GM－CSF）。

3. 激素：雄激素对部分 MDS 患者可改善贫血，糖皮质激素对有自身免疫现象者有一定疗效，但不良反应大，不宜长期应用。

4. 免疫抑制剂：抗人胸腺细胞免疫球蛋白/抗人淋巴细胞免疫球蛋白（ATG/ALG）±CsA 对骨髓增生减低、正常核型、低危的 MDS 患者疗效较好。监测 CsA 浓度在 100～200 ng/ml。

5. 生物反应调节剂：沙利度胺 100～200 mg/d，骨化三醇 2.5～5 μg/d，维甲酸 20～60 mg/d，具有免疫调节和诱导分化作用。雷那度胺为沙利度胺的衍生物，对 MDS 有效，特别是伴 5q－的依赖输血 MDS 患者，可使 50%以上的患者脱离输血，获得疗效的患者一半可达完全缓解，已推荐作为 5q－伴或不伴其他染色体异常依赖输血的低危和中危－1 组 MDS 患者的首选治疗药物，剂量为 10 mg/d，根据血象调整。

6. DNA 甲基转移酶抑制剂：5－氮杂胞苷（5AC）75 mg/（$m^2$ · d），皮下注射，连用 7 天，4 周为一疗程，至少 4 个疗程。地西他滨（DAC）20 mg/（$m^2$ · d），静脉滴注，连用 5 天，4 周为一疗程，至少 4 个疗程，只要患者获益可以持续用药。总有效率约 50%，完全缓解率为 10%～25%。推荐中危－2、高危组患者，特别是有克隆性染色体异常，年龄＜75 岁，不适合行造血干细胞移植（HSCT）患者可选用。

7. 化疗：如美法仑 2 mg/d 口服；阿克拉霉素 3～14 mg/（$m^2$ · d），静脉滴注，7～10 为一疗程；依托泊苷（VP－16）50 mg/d，每周用药 2～7 天，至少 4 周；拓扑替康 2 mg/（$m^2$ · d），连用 5 天等。对年轻的中危－2 或高危患者可以采用 AML 的强烈联合化疗，但完全缓解率较低，死亡率高，复发率高。

8. 异基因 HSCT：异基因 HSCT 是目前唯一可能治愈 MDS 的手段，但由于移植相关死亡率较高，移植时机掌握很重要。年龄＜55 岁的中危－2 或高危患者，如有 HLA 相合的同胞供体，应在确诊后立即进行异基因 HSCT；年龄＜40 岁的中危－1、中危－2 或高危患者可以进行 HLA 相合的无关供体 HSCT；低危、中危－1 组患者，则应在出现新的染色体异常、血细胞减少进行性加重，以及进展为更高 IPSS 危度时进行异基因 HSCT。

（二）治疗中注意事项和预后

治疗过程中需严密监测病情，判断疗效和不良反应，根据病情变化调整治疗方案，尊重患者本人对治疗的意见，鼓励患者参加一些新的临床试验。年龄大于 60 岁，全血细胞减少，骨髓原始细胞增高者预后不佳，按 IPSS 评分中危－2 和高危组预后不佳，中位生存期短。

## 七、病例介绍

患者，男性，28岁，室内设计师，已婚。因头晕、乏力、活动后心悸1个月余入院。患者入院前1月劳累后出现头晕、乏力，活动后觉心悸，无发热、咳嗽、鼻衄、齿龈渗血等。在当地查血常规示 WBC $1.3\times10^9$/L，中性粒细胞 37.3%，Hb 50 g/L，PLT $20\times10^9$/L，网织红细胞比例 1.2%。行骨髓穿刺检查示粒系增生活跃，可见胞浆颗粒过多等变态表现，红系增生明显活跃，可见多核、花瓣样核、核出芽等变态表现，巨核细胞增多，可见多圆核巨核细胞等变态表现。予止血药物、输注红细胞及血小板悬液、G-CSF、IL-11、叶酸、甲钴胺、安雄等治疗。为进一步诊治收入院。既往健康，否认肝炎、结核等传染病史，无毒物、放射线接触史，无药物过敏史，1年前因外伤曾行左足骨折钢板固定术。妻子健康，未育。父母健在，独子，家族中无类似患者。入院查体：贫血貌，巩膜无黄染，皮肤和黏膜无出血点、瘀斑、皮疹，浅表淋巴结无肿大。胸骨无压痛，双肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音，心率98次/分，律齐，腹软，无压痛，肝肋下未及，脾肋下2 cm，关节无肿胀畸形，双下肢无凹陷性水肿。入院后复查血常规示 WBC $3.0\times10^9$/L，中性粒细胞 41.8%，淋巴细胞 47%，Hb 70 g/L，MCV 87 fl，MCH 31 pg，MCHC 363 g/L，PLT $29\times10^9$/L，网织红细胞比例 1%。血液生化示肝肾功能、电解质正常，淋巴细胞亚群正常，免疫球蛋白定量正常，Coombs试验阴性，流式细胞术检测血细胞 CD55、CD59 表达正常，尿含铁血黄素阴性，抗血小板抗体阴性，抗核抗体等自身免疫抗体阴性，甲状腺激素正常，血清叶酸 45.4 ng/ml，维生素 $B_{12}$ 1 256 pg/ml，HBsAb(+)，余病毒标志物阴性。骨髓穿刺及活检示增生活跃，红系、巨核系为主病态造血，骨髓染色体核型 45，XY，-7。腹部B超示肝、脾肿大，胸片、心电图正常。

诊断：骨髓增生异常综合征-RCMD。予沙利度胺、维生素 $B_6$、G-CSF、输血等治疗，住院期间出现高热、肺部感染、肠道感染、消化道出血，经抗感染、输血、止血等治疗后好转，复查血常规示 WBC $3.0\times10^9$/L，Hb 80 g/L，PLT $11\times10^9$/L，予出院休养，继续上述药物治疗，门诊随访。

（许晓倩　吕书晴）

# 第十章　原发性血小板增多症

原发性血小板增多症(essential thrombocythemia，ET)是以骨髓巨核细胞过度增殖、外周血血小板显著增多伴功能异常为特征的慢性骨髓增殖性疾病，为造血干细胞克隆性疾病。好发年龄为50～70岁，临床常有自发性出血倾向、血栓形成和脾大。约50%以上患者有JAK2V617F基因突变。

## 一、问诊要点

1. 询问起病情况(一般起病缓慢)，有无乏力、头晕、牙龈渗血、鼻衄、皮肤紫癜等皮肤黏膜出血表现，胃肠道出血表现，外伤和手术后出血不止情况；各部位血栓形成情况：如肢体血栓所致麻木、疼痛、肿胀、溃疡及坏疽，肠系膜血栓所致腹痛，脾脏、脑、心、肺、肾等部位血栓形成的相应症状。

2. 近期有无感染，有无慢性炎症、大量失血、脾切除、溶血性贫血、缺铁性贫血、药物服用史。女性月经情况。家族中有无类似患者。

## 二、查体要点

1. 可有皮肤黏膜瘀斑。
2. 50%以上有程度不一的脾大，少数可有肝大。
3. 不同部位血栓形成的体征。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：血小板持续增多，多在$1\,000\times10^9$/L以上，血片上血小板常聚集成堆，可见巨大血小板。白细胞常升高，以中性分叶粒为主，偶可见幼稚粒细胞。红细胞可正常、增多或减少，MCV正常。中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。

2. 骨髓细胞学检查：骨髓增生活跃或明显活跃，以巨核系增生为主，各个阶段的巨核细胞均可增多，主要为成熟巨核细胞，伴巨大巨核细胞增加。骨髓铁染色正常。骨髓活检可有轻中度纤维组织增多。

3. 遗传学检查：染色体核型多数正常，无Ph染色体，少数可有超二倍体、亚二倍体、21q缺失等；BCR/ABL融合基因阴性，约50%以上患者有JAK2V617F基因突变。

(二) 次选检查

1. 血液生化：可有血乳酸脱氢酶、尿酸、酸性磷酸酶升高。血清铁蛋白正常。
2. 血小板功能：血小板聚集试验异常，对肾上腺素的反应消失。
3. 出凝血检查：出血时间可延长，凝血功能一般正常，少数呈高凝状态。
4. 腹部B超等：可有肝脾肿大。
5. 病毒标志物、肿瘤标志物等：可予筛查，以助鉴别诊断。

## 四、诊断

1. 临床表现：可有出血和(或)血栓形成的症状和体征，可有脾肿大。

2. 实验室检查：

(1) 血常规：血小板持续≥1 000×$10^9$/L(WHO 新标准为≥600×$10^9$/L)

(2) 骨髓增生活跃或明显活跃：主要为巨核细胞系增生，成熟巨核细胞和巨大巨核细胞增加。

3. 排除其他慢性骨髓增殖性疾病和继发性血小板增多症。

## 五、鉴别诊断

1. 继发性血小板增多症：有基础疾病的表现，一般无血栓史，无肝脾肿大。血小板计数一般小于 800×$10^9$/L，血小板形态和功能正常。

2. 相对性血小板增多症：有腹泻、出汗过多、烧伤、休克等导致血液浓缩，血小板计数一般小于 400×$10^9$/L。

3. 其他骨髓增殖性疾病：慢性髓细胞白血病、真性红细胞增多症及原发性慢性骨髓纤维化，都可伴有血小板增多，但慢性髓细胞白血病以白细胞增高为主，以中晚幼稚中性粒细胞为主，可有嗜酸、嗜碱性细胞增多，中性粒细胞碱性磷酸酶活性显著降低，Ph 染色体和(或)BCR/ABL 融合基因阳性。真性红细胞增多症以红细胞增多为主要表现。原发性慢性骨髓纤维化患者外周血可见泪滴样红细胞，骨髓大多干抽，骨髓活检有明显纤维化的表现。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

治疗的目的是降低血小板水平，减少血栓和出血的危险性。有出血、血栓病史和心血管疾病的患者更应积极治疗。

1. 化疗药物治疗：①羟基脲，首选治疗药物之一，对骨髓抑制作用轻，不增加白血病的转变率。一般 0.5 g 口服，2～3 次/d，根据血常规调节剂量，血小板控制在 400×$10^9$/L 以下，白细胞在 3.0×$10^9$/L 以上为佳。②瘤可宁(CB348)，6～10 mg/d，口服。③马利兰(白消安)4～10 mg/d，分次口服，好转后减量或停药，注意长期骨髓抑制作用，可能增加白血病的转化，目前已较少应用。

2. 干扰素：不良反应较少，疗效较好。α-干扰素，300 万～500 万 U 皮下注射，每周 3 次。

3. 血小板分离术：可迅速降低血小板数量，适用于血小板>1 000×$10^9$/L，或有血栓形成患者，需联合药物治疗维持疗效。

4. 抗血小板功能药物：阿司匹林，100 mg，口服，1 次/d；双嘧达莫，25～50 mg，口服，3 次/d。

### (二) 治疗中注意事项及预后

禁忌脾切除术，因脾切除可促使血小板进一步增多，导致致命性出血和血栓形成。多进展缓慢，多年保持良性过程，部分可转化为慢性髓细胞白血病、慢性骨髓纤维化、真性红细胞增多症，并可转化为急性白血病。

## 七、病例介绍

患者，女性，56岁，因头晕、乏力半年，血常规发现血小板增高1周就诊血液科门诊。患者半年前开始出现头晕、乏力，并逐渐加重，无鼻衄、齿龈渗血、发热、消瘦、盗汗、咳嗽、胸闷、心悸等，无言语错乱、意识模糊等，伴纳差、睡眠差，1周前就诊神经内科，头颅CT示双侧基底节多发腔隙性梗塞灶，血常规检查示PLT 1 210×$10^9$/L，给予肠溶阿司匹林口服。查体：皮肤黏膜无黄染、苍白、皮疹，浅表淋巴结无肿大，胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝脾肋下未及，神经系统体征阴性。血常规示WBC 8.2×$10^9$/L，中性粒细胞61%，Hb 124 g/L，MCV正常，PLT 1 122×$10^9$/L，肝肾功能正常，病毒标志物、肿瘤标志物阴性，血清铁蛋白正常。胸片、心电图正常，腹部B超示脾脏轻度肿大。骨髓涂片示骨髓增生活跃，各个阶段的巨核细胞均增多，主要为成熟巨核细胞，骨髓铁染色正常。骨髓活检示轻度纤维组织增多。骨髓细胞染色体核型正常，无Ph染色体，BCR/ABL融合基因阴性，未检测到JAK2V617F基因突变。

诊断：原发性血小板增多症。予口服羟基脲0.5 g，3次/d；别嘌醇0.1 g，3次/d；碳酸氢钠1.0 g，3次/d；肠溶阿司匹林100 mg，1次/d；双嘧达莫25 mg，3次/d。1周后复查PLT 622×$10^9$/L，WBC 6.2×$10^9$/L，改口服羟基脲0.5 g，2次/d，嘱继续门诊随访，监测血常规。

（吕书晴）

# 第十一章　真性红细胞增多症

真性红细胞增多症(polycythemia vera，PV)是一种克隆性的以红细胞异常增殖为主的慢性骨髓增殖性疾病。发病缓慢，病程较长，临床表现为皮肤和黏膜呈红紫色、脾肿大，可伴有血管、神经系统症状。血液学特征为红细胞和全血容量增多，血黏滞度增高，常伴有白细胞和血小板增多。发病率为1.9/10万～2.6/10万，中老年发病较多，50～60岁是发病高峰，男性略高于女性。

## 一、问诊要点

1. 询问起病情况，有无头晕、乏力、心慌、怕热、出汗等表现；有无皮肤瘀斑、牙龈出血、咯血、呕血、便血、月经过多等出血的表现；有无纳差、腹部不适、饱胀感等肝脾肿大引起的症状；有无头痛、失眠、眩晕、视力障碍、手指麻木、肢体疼痛等神经肌肉系统的表现；有无皮肤瘙痒、皮疹；有无血栓及静脉炎相关的表现等。

2. 有无心肺脑血管等慢性疾病，有无肝炎等传染病史，家族中有无类似患者。

## 二、查体要点

1. 注意皮肤黏膜颜色，特别是面颊部、鼻尖、耳、四肢末端是否呈红紫色，口、唇、舌、眼结膜是否呈红紫色，且是否有血管扩张、充血等。

2. 肝、脾是否肿大。

3. 是否有高血压。

## 三、辅助检查

(一) 主要检查

1. 血常规：外周血红细胞增多，通常在$(7\sim10)\times10^{12}$/L，少数可超过$10\times10^{12}$/L；血红蛋白160～240 g/L；红细胞比容(HCT)增高(男性≥0.54，女性≥0.50)；网织红细胞常无明显增加。白细胞可轻度增高，50%的患者血小板可增多达$(400\sim1\ 000)\times10^{9}$/L，可见巨型血小板。

2. 骨髓细胞学检查：骨髓增生明显活跃或活跃，粒、红与巨核细胞“三系”增生，尤以红系及巨核系为著。粒系以中性中、晚幼粒细胞多见。巨核细胞增多，形态较大。在晚期，骨髓可“干抽”。

3. 骨髓活检：粒、红与巨核细胞“三系”均增生，脂肪细胞为造血细胞所替代，合并骨髓纤维化时网状纤维增加。

4. 遗传学检查：20%～40%患者可有克隆性染色体异常，但非Ph染色体，且BCR/ABL融合基因阴性。近年来研究发现，检测JAK2V617F突变可作为真性红细胞增多症的特异性分子标志物。

（二）次要检查

1. 血容量及理化特性：用核素标记法测定红细胞容量增多，全血容量增加，血浆容量正常。血液黏滞度比正常高5～8倍。

2. 血氧饱和在正常范围。

3. 红细胞生成素（EPO）水平下降。

4. 红细胞集落形成单位培养：不加EPO可有红系爆式集落形成单位（BFU－E）、红系集落形成单位（CFU－E）。

5. 中性粒细胞碱性磷酸酶积分（NAP）高于正常。

6. 血清生化测定：血清维生素 $B_{12}$ 正常或稍增高，维生素 $B_{12}$ 转运蛋白浓度增加；血清尿酸增高。

7. 其他：可通过B超、CT、MRI等排查肾脏、肝脏、子宫及脑部等部位有无肿瘤，必要时行血红蛋白电泳、2,3－二磷酸甘油酸、高铁血红蛋白、硫化血红蛋白等检测。

## 四、诊断标准

1. A类：

（1）$A_1$：红细胞容量增加，大于正常预期值的25%以上。或血红蛋白在男性＞185 g/L，在女性＞165 g/L。

（2）$A_2$：无引起继发性红细胞增多症的病因，包括无家族性红细胞增多症。

无下列EPO升高因素存在：缺氧（动脉 $PO_2 \leqslant 92\%$），氧高亲和力血红蛋白，EPO受体结构缺陷，肿瘤导致EPO产生的异常。

（3）$A_3$：脾大。

（4）$A_4$：骨髓细胞中克隆性遗传学标志，非Ph染色体或BCR/ABL融合基因。

（5）$A_5$：体外培养有内生性红细胞集落形成。

2. B类：

（1）$B_1$：血小板计数＞$400\times10^9$/L。

（2）$B_2$：白细胞计数＞$12\times10^9$/L。

（3）$B_3$：骨髓活检示全血细胞增生活跃，尤其是红系和巨核细胞系更明显。

（4）$B_4$：血清EPO水平下降。

凡符合上述A类 $A_1+A_2$ 合并有其他A类任何一项时，或 $A_1+A_2$ 并有B类任何两项时，即可诊断。

## 五、鉴别诊断

1. 继发性红细胞增多症：见于右至左分流的先天性心脏病、慢性肺部疾病、高铁血红蛋白血症等情况，由于组织缺氧引起EPO增加；或者肾母细胞癌、肝癌等疾病导致EPO或EPO样物质异常增多引起的红细胞增多症，需排查相关病因。

2. 相对性红细胞增多症：严重呕吐、腹泻、大量出汗、严重烧伤、休克等引起血浆容量减少，导致血液浓缩、红细胞数相对增多，可通过病史及体格检查明确诊断。

3. 应激性红细胞增多症：患者多为男性，体型肥胖，吸烟者较多，可有神经质，血压常增高，脾脏不大，白细胞及血小板计数正常，红细胞容量正常，血浆容量减少（见表11－1）。

表 11-1 各种红细胞增多症的鉴别要点

| 鉴别点 | 真 性 | 继发性 | 相对性 |
|---|---|---|---|
| 血红蛋白与红细胞数 | ↑ | ↑ | ↑ |
| 血细胞比容 | ↑ | ↑ | ↑ |
| 红细胞容量 | ↑ | ↑ | 正常 |
| 全血容量 | ↑ | ↑ | 正常或↓ |
| 血浆容量 | 正常或↓ | 正常或↓ | ↓ |
| 动脉血氧饱和度 | 正常 | 正常或↓ | 正常 |
| 白细胞数 | ↑ | 正常 | 正常 |
| 血小板数 | ↑ | 正常 | 正常 |
| NAP 积分 | ↑ | 正常 | 正常 |
| 骨髓 | 粒、红、巨核三系增生 | 红系增生 | 粒、红系正常 |
| EPO | ↓或正常 | ↑ | 正常 |
| 血清维生素 $B_{12}$ | ↑ | 正常 | 正常 |
| 不依赖 EPO 的 BFU-E 生长 | (+) | (−) | (−) |
| 脾大 | 多见 | 罕见 | 无 |

## 六、治疗

(一) 治疗原则

治疗的目的是使红细胞容量及全血容量降低，以缓解临床症状并防治并发症。治疗原则是采用静脉放血使过多的红细胞和血容量恢复正常，通过放射或化学治疗抑制骨髓造血功能，使红细胞、白细胞与血小板控制在正常水平。

(二) 治疗方法

1. 静脉放血：此法安全简便，疗效迅速，适用于须立即减少血容量以减轻症状的患者，以及外科及妇科手术前。可以每 1～3 日放血 1 次，每次 300 万～500 ml。一次放血 300 ml，血红蛋白下降 10～20 g/L，红细胞下降(0.5～0.9)×$10^{12}$/L，血细胞比容减少 2%～3%。维持治疗可每 3～4 个月放血 500～1 000 ml。近年来，可采用红细胞单采术，一次去除 800～1 500 ml 红细胞，可迅速使血红蛋白降至正常范围，但应补充等容积的代血浆或同型血浆。

2. 放射性核素$^{32}P$：是一种选择性内照射的方法，静脉注射或口服后，该放射核素集中于肝、脾和骨髓组织中，通过释放 β 射线，直接抑制造血功能。静脉注射剂量 74～111 MBq/$m^2$，口服剂量 166.5～296 MBq/$m^2$，分 2 次口服，隔一周 1 次。缺点是剂量过大抑制骨髓造血，白血病及其他肿瘤发生率增高，因此仅适用于需经常放血、长期应用化学治疗效果不佳以及有血栓性疾病的患者。

3. 化学治疗：适用于血细胞显著增多，反复放血无效，皮肤瘙痒、痛风、肾结石经治疗无效，以及老年患者有心血管疾病不能反复放血者。羟基脲对真红骨髓抑制较好，且一般无致白血病作用，常用剂量为 1.0～2.0 g/d，维持白细胞在(3.5～5)×$10^9$/L。羟基脲无效者可选用白消安(4～6 mg/d)、苯丁酸氮芥(4～6 mg/d)、环磷酰胺(100～150 mg/d)以及三尖杉

酯碱等治疗。

4. 干扰素：干扰素可改善临床症状，减少放血次数，剂量为每次 300 万～500 万 U，皮下注射，每周 3 次。

（三）治疗中注意事项和预后

老年人及有心血管疾病的患者静脉放血应慎重，每次不应超过 200～300 ml。由于放血仅减少红细胞，单纯放血有较高的出血和血栓形成的危险，多次放血还可导致缺铁。有高尿酸血症者应口服别嘌呤醇，大量饮水，并碱化尿液。瘙痒者可用赛庚啶、西咪替丁等治疗。本病发展缓慢，如无并发症，病程可达 10～20 年，病程长短与治疗方法、发病年龄、有无合并症等有关。部分患者可转化为其他类型的骨髓增殖性疾病、骨髓增生异常综合征、急性白血病。

## 七、病例介绍

患者，男性，68 岁，因反复头晕 2 周来诊，无明显头痛、呕吐等。既往无高血压病史。查体：血压 160/110 mmHg，神志清楚，皮肤黏膜呈红紫色，以面颊部、耳、四肢末端为著，双眼结膜充血，全身浅表淋巴结未触及肿大，胸骨无压痛，心肺体征阴性，肝肋下未触及，脾肋下 3 cm可触及，质中，无触痛。实验室检查：血常规示白细胞 $13.2\times10^9$/L，红细胞 $6.85\times10^{12}$/L，HCT 0.61，血红蛋白 186 g/L，血小板 $423\times10^9$/L。血生化、肝肾功能均在正常范围。骨穿示骨髓增生明显活跃，以红系增生为显著，成熟红细胞可见堆集现象，巨核细胞增多，血小板成簇多见。染色体为正常核型，定量 PCR 检测融合基因 BCR－ABL 阴性，基因检测 JAK2V617F 突变阳性。

诊断：真性红细胞增多症。行静脉放血，给予羟基脲口服(0.5 g，2 次/d)，阿司匹林、潘生丁活血化瘀，培哚普利控制血压，症状好转后出院。门诊监测血象，间断放血，并继续羟基脲等治疗。

（邱慧颖）

# 第十二章　骨髓纤维化

骨髓纤维化(myelofibrosis，MF)是指骨髓造血组织被纤维组织所代替，造血功能受到影响，同时伴有肝脾等器官髓外造血特征的病理状态。本病按原因是否明确可分为原发性(IMF)及继发性骨髓纤维化，按起病急缓、病程长短可分为急性和慢性。本文主要介绍的慢性 IMF 是一种原因不明的造血干细胞异常所致的慢性骨髓增殖性疾病，临床起病缓慢，脾脏显著增大，外周血出现幼红细胞、幼粒细胞及泪滴状红细胞，骨髓呈"干抽"现象，骨髓活检可见网状纤维及胶原纤维增多。发病年龄一般在 50～70 岁。

## 一、问诊要点

1. 询问起病情况，有无乏力、盗汗、发热、体重减轻等代谢增加的表现；纳差、腹部不适、饱胀感等脾脏增大引起的症状，少数患者可因脾梗死或脾周围炎出现左上腹和左肩部疼痛；头昏、心悸、气促等贫血表现；牙龈渗血、鼻衄、皮肤紫癜等出血表现；反复感染史，血栓形成导致的相关症状，骨痛等。

2. 心肺脑血管等慢性疾病、肝炎等病史，家族中有无类似患者。

## 二、查体要点

1. 皮肤黏膜颜色、紫癜、皮疹等。

2. 淋巴结极少有髓外造血灶，肿大不明显。

3. 肝、脾是否肿大。脾脏肿大是 IMF 最突出的体征，几乎所有患者均有脾大，脾大程度和病程早晚有相关性；50%～75%的患者有肝大，多为轻到中度肿大。

4. 发热患者寻找潜在的感染灶，如口腔、咽部、肺部、肛周及皮肤等部位。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：多数患者就诊时有轻重不等的贫血，晚期可有严重贫血，通常为正细胞正色素性贫血。红细胞形态有明显大小不一及畸形，有泪滴样及多嗜性红细胞。网织红细胞轻度增高至 2%～5%。约 70%患者血片中出现幼粒、幼红细胞，是本病的特征之一。白细胞总数升高，一般为(10～30)×$10^9$/L，以成熟粒细胞为主，可见到中幼、晚幼粒细胞。血小板计数高低不一，约 1/3 患者血小板可增加，外周血可见到大而畸形的血小板。

2. 骨髓细胞学检查：骨髓穿刺时有"干抽"现象是本病的典型表现之一。病变早期骨髓涂片有核细胞增生低下，也可为增生象。

3. 骨髓活检：骨髓活检可见网状纤维及胶原纤维增多，严重者还可见骨质增生。

4. 遗传学检查：无特征性染色体异常，Ph 染色体阴性，少数病例可有三体型异常。近年来研究发现约 40%的 IMF 存在 JAK2V617F 突变，更有利于做出诊断。

（二）次选检查

1. 血清生化测定：血清乳酸脱氢酶、尿酸增高，血清维生素 $B_{12}$、维生素 $B_{12}$ 转运蛋白浓度增加，血沉轻度增快。

2. 组织化学检查：2/3 的患者表现为中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高，但随病情进展逐渐降低。

3. X 线检查：30%～70%的患者 X 线检查有骨质硬化的表现，可形成“毛玻璃样”现象。

4. 脾穿刺涂片：显示淋巴细胞和粒、红、巨核“三系”细胞均增生，晚期病例穿刺涂片类似骨髓象。脾穿刺有出血的风险，需慎重。

5. 肝穿刺及活检：有髓外造血表现，其特征为肝窦中有巨核细胞和幼稚造血细胞。

## 四、诊断标准

（一）主要标准

1. 有巨核细胞增殖和异型性，常伴有网状纤维或胶原纤维增生，或如无网状纤维增多，巨核细胞的改变必须伴有骨髓有核细胞增多，且呈粒系细胞增殖而红系细胞常减少（即纤维化前期的细胞期）。

2. 不符合真性红细胞增多症、bcr－abl 阳性慢性髓细胞白血病、骨髓增生异常综合征或其他髓系肿瘤的 WHO 诊断标准。

3. 有 JAK2V617F 或其他克隆性标志（如 MPL515W L/K），或无克隆性标志，应无证据表明骨髓纤维化或其他改变是继发于感染、自身免疫性疾病或其他慢性炎性疾病、毛细胞白血病或其他淋巴细胞系肿瘤、转移性肿瘤或中毒性（慢性）骨髓疾病。

（二）次要标准

1. 外周血涂片有幼粒、幼红细胞。

2. 血清乳酸脱氢酶水平增高。

3. 贫血。

4. 脾大。

符合 3 条主要诊断标准和 2 条次要标准可确立诊断。

## 五、鉴别诊断

1. 慢性髓细胞白血病：均可有脾大、白细胞计数增高，外周血可见幼粒细胞，但慢性髓细胞白血病白细胞计数常超过 $(100\sim300)\times10^9/L$，中性粒细胞碱性磷酸酶活性降低，Ph 染色体阳性，可与骨髓纤维化鉴别。

2. 继发性骨髓纤维化：其他一些疾病如癌肿转移、毛细胞白血病、骨髓瘤、淋巴瘤等也可引起骨髓纤维化，但这些疾病尤其各自的临床、病理学和分子学特点，可以与 IMF 鉴别。

3. 各种原因引起的巨脾：IMF 常伴有巨脾，部分患者外周血细胞减少，不出现幼红及幼粒细胞，常误诊为肝硬化、脾亢，应及时行骨髓穿刺及活检以明确诊断。

## 六、治疗

（一）治疗原则

IMF 治疗的目的是减轻症状、改善生活质量，治疗应根据骨髓纤维组织的病变程度及临

床表现给予相应的措施。主要是改善骨髓造血功能，纠正贫血、出血，缓解脾大引起的压迫症状。造血干细胞移植是目前唯一可望根治 IMF 的方法，近年来针对病因的研究使得分子靶向治疗和其他新药的研发成为可能。

（二）治疗方法

1. 改善贫血：雄激素有改善骨髓造血功能的作用，常用的有丙酸睾丸酮 50～100 mg 每日或隔日肌内注射。也可口服司坦唑醇(2 mg，2～3 次/d)、羟甲烯龙(每日 2～4 mg/kg)或达那唑等(200 mg，2～3 次/d)。对严重贫血、症状较重的患者，可输注红细胞悬液，但应控制输血次数，以免并发血色病。

2. 化疗：一般用于脾大、骨髓处于增生阶段、外周血细胞多的患者，常用的有羟基脲(0.5～1.0 g/d)和白消安(2～4 mg/d)，剂量不宜过大。

3. 脾切除术：由于脾脏是主要髓外造血器官，部分患者切脾后会引起肝脏迅速增大、血小板显著增多，故脾切除术仅适用于：①巨脾有明显压迫症状；②出现脾梗死引起的持续性疼痛；③伴有门脉高压并发食管静脉破裂出血者。

4. 放射治疗：临床应用指征有①严重的脾区疼痛(脾梗死)；②显著脾大而有切脾禁忌证；③由腹膜髓样化生所致的腹腔积液；④局部严重骨骼疼痛；⑤髓外纤维造血性肿瘤。一般剂量为 200～300 cGy，分 10～15 次照射。

5. 干扰素：是造血细胞的负调节因子，对于骨髓处于造血细胞增生阶段的部分 IMF 患者有效，常用剂量为 300 万～500 万 U，每周 3 次皮下注射。

6. 免疫调节剂：雷那度胺、沙利度胺等可通过多种免疫调节机制发挥作用，可改善 IMF 患者的贫血、血小板减少和脾大。有研究表明小剂量沙利度胺联合泼尼松较单用沙利度胺能提高疗效，减少不良反应。

7. 其他新药：如去甲基化药物、JAK2 抑制剂、法尼基抑制剂、蛋白酶体抑制剂硼替佐米等。

8. 造血干细胞移植(HSCT)：预后较差的年轻患者若有合适的相关供体可选择异基因造血干细胞移植，对于年龄＞45 岁且常规治疗无效的患者，自体造血干细胞移植也是一种可选择的治疗方法，但需积极防治移植相关并发症。

（三）治疗中注意事项和预后

为避免铁负荷过重带来的并发症，长期输注红细胞者应配合铁螯合剂治疗。约 30%的行脾切除术患者术后会发生腹腔脓肿、败血症、胰瘘、门静脉血栓等并发症，应积极防范并严密观察。IMF 的病程自 1～20 年长短不一，预后差别较大，可根据患者年龄、血红蛋白、白细胞计数、外周血原始细胞比例和有体质性症状等 5 个不良预后指标进行预后分层。

## 七、病例介绍

患者，女性，49 岁，因乏力、头晕、腹胀 7 个月余就诊。否认肝炎、肝硬化病史。查体：贫血貌，浅表淋巴结未及明显肿大，胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹部膨隆，脾脏增大至盆腔，移动性浊音阴性，双下肢无水肿。查血常规示 WBC 13.5×$10^9$/L，中性粒细胞 52%，Hb 57 g/L，PLT 165×$10^9$/L，网织红细胞 3%。血涂片可见中幼粒细胞 2%、晚幼粒细胞 2%，晚幼红细胞 1%；红细胞大小不等，部分红细胞形态不规则，泪滴样红细胞易见；血小板数量不少，可见大血小板。肝、肾功能正常，乳酸脱氢酶 850 U/L，尿酸 622 mmol/L。乙肝

及丙肝病毒标志物阴性。B超检查提示脾脏重度增大。外院行骨髓穿刺为“干抽”。我院复查骨髓涂片：骨髓增生低下，粒∶红＝0.85，粒系各阶段比例及形态大致正常；红系晚幼红细胞明显升高，红细胞中心淡染区扩大，泪滴红细胞易见；淋巴细胞及单核细胞比例形态正常；巨核细胞及血小板少见。骨髓活检：髓中造血组织减少，脂肪及纤维组织增多；红系及粒系均减少，巨核细胞可见；网状纤维染色(＋＋＋＋)。骨髓染色体正常。JAK2V617F基因突变阳性，BCR－ABL融合基因阴性。

诊断：原发性骨髓纤维化。间断输注红细胞悬液，口服达那唑及反应停治疗。

（邱慧颖）

# 第十三章　特发性嗜酸性粒细胞增多综合征

特发性嗜酸性粒细胞增多综合征(idiopathic hypereosinophilic syndrome，IHES)是一组原因不明、嗜酸性粒细胞持续高度增生，并伴有多种器官损害的疾病。20～50岁男性多见，可呈急性或慢性病程。

## 一、问诊要点

1. 起病情况，多数起病隐匿，少数发病急；发热、盗汗、纳差、体重减轻等全身症状；心脏受累的表现(约见于80%的患者)如胸闷、心悸、劳力性呼吸困难等；皮肤改变(见于50%以上的患者)：皮肤瘙痒、荨麻疹、红斑、丘疹、结节、溃疡、红皮病等；神经系统表现如卒中、脑缺血及肌肉无力、肢体麻木、感觉异常等外周神经病变；肺浸润、栓塞表现：咳嗽、呼吸困难、咯血、胸痛等；肾损害表现如水肿、尿路改变、血尿、泡沫尿等；视力模糊、角膜炎、结膜炎等眼受累的表现；腹痛、腹泻、恶心等消化道受累症状；肌肉关节疼痛、关节肿胀、畸形、雷诺现象等。

2. 过敏性疾病、寄生虫感染、皮肤病、风湿免疫性疾病、肿瘤、其他血液系统疾病史。药物、食物过敏史，家族史。

## 二、查体要点

1. 皮肤黏膜颜色、皮疹、结节、色斑、结节、溃疡等。

2. 全身淋巴结、肝、脾肿大情况，有无胸骨压痛。

3. 心脏受累和心功能不全体征：心动过速、心律失常、心脏扩大、颈静脉怒张、下肢水肿等。肺部体征：哮鸣音、湿啰音、胸腔积液、肺栓塞体征。

4. 神经系统体征、骨关节肿胀、畸形等。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：白细胞总数多升高，多数$(10\sim30)\times10^9$/L，部分患者白细胞$>50\times10^9$/L，嗜酸性粒细胞比例多$>30\%$，计数$>1.5\times10^9$/L。红细胞和血小板数正常。

2. 骨髓细胞学检查：嗜酸性粒细胞增生，可有核左移，可占25%～75%。

3. 细胞遗传学分析：没有克隆性染色体异常和基因改变。

(二) 次选检查

1. 血免疫球蛋白增高、IgE升高、循环免疫复合物升高。

2. 血液生化：可有肝肾功能损害。

3. 心电图：可有ST－T改变、心律失常等。超声心电图可示心室壁增厚、心内膜下血栓、瓣膜损伤、心脏增大等。

4. 胸片、胸部CT：可见肺间质浸润、肺栓塞等。

5. 腹部B超、CT、MRI等：可有肝脾肿大，纵隔、腹膜后等深部淋巴结肿大。

6. 组织活检：各脏器、皮肤、肌肉活检可见嗜酸性粒细胞浸润。

7. 粪虫卵、血寄生虫抗体、自身免疫抗体、肿瘤标志物等筛选。

## 四、诊断

1. 外周血嗜酸性粒细胞$>1.5\times10^9$/L，持续6个月以上，或出现临床症状后6个月内死亡。

2. 有脏器受累的症状和体征。

3. 排除其他引起嗜酸性粒细胞增多的原因。

## 五、鉴别诊断

1. 反应性嗜酸性粒细胞增多：见于寄生虫感染、过敏性疾病、皮肤病、风湿免疫性疾病、肿瘤等，根据原发病的表现和相应检查可鉴别。

2. 肺嗜酸性粒细胞浸润综合征：表现为慢性、复发性呼吸道症状，血嗜酸性粒细胞增高，肺部多形性浸润。多数病因不明，部分与结核杆菌、布鲁杆菌、真菌、病毒等感染有关。病变局限于肺是鉴别的关键。

3. 伴嗜酸性粒细胞增多的白血病：如急性髓细胞白血病M4EO、慢性髓细胞白血病，除相应的临床表现，可有16号染色体异常和(或)CBFβ-MYH11融合基因；Ph染色体和(或)BCR-ABL基因重排等。

4. 慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)：不易予IHES鉴别。若外周血原始细胞$>2\%$，骨髓原始细胞$>5\%$，骨髓细胞有克隆性异常的证据，如血小板衍生的生长因子α、β，成纤维细胞生长因子受体1基因重排，则诊断为CEL。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

以重要器官受累和功能障碍作为主要治疗指征。

1. 对症支持治疗：瘙痒者可用抗组胺药物；可用阿司匹林等抗血小板聚集药物抗凝治疗；嗜酸性粒细胞$>100\times10^9$/L的患者可先行白细胞单采去除术，再用药物治疗。

2. 糖皮质激素：可抑制嗜酸性粒细胞的产生，对原发性和继发性嗜酸性粒细胞增多症均有效，如果诊断不明确或病情较轻，可首先试用。泼尼松1 mg/(kg·d)分次口服，病情严重者可选用等效剂量的地塞米松静脉滴注，好转后改泼尼松口服，维持2周后减量，2～3个月后减至半量，再缓慢减量，小剂量维持1年左右。若减量过程中病情反复至少恢复至减量前用药。

3. 细胞毒药物

(1) 羟基脲。白细胞计数明显增高、脏器浸润明显、病情进展快、外周血出现原始细胞、激素疗效不佳的患者可以应用，剂量1～2 g/d，口服，7～14天白细胞计数下降后减量，每日或隔日0.5 g维持。

(2) 长春新碱。应用于嗜酸性粒细胞极度增高$>50\times10^9$/L需快速降低的患者，1～2 mg，静脉滴注，每周1次。

(3) 瘤可宁(苯丁酸氮芥)。应用于激素疗效不佳,不能耐受羟基脲的患者。剂量 4～10 mg/($m^2$ · d),口服,需每周监测血常规,调整药物剂量。

4. 免疫抑制剂:如环孢霉素 4 mg/(kg · d),常与激素联合应用。

5. α 干扰素:100 万～500 万 U,每日或隔日注射,疗效不定。

6. 造血干细胞移植(HSCT):病情进展迅速,常规治疗无效,有克隆异常证据,年龄＜50 岁,应考虑行异基因 HSCT。

7. 瓣膜受损患者可行瓣膜修补或置换术,巨脾伴严重脾功能亢进或脾梗死时可考虑脾切除。

(二) 治疗中注意事项和预后

治疗应个体化,无重要脏器浸润者预后良好,可暂时不治疗,需密切随访。

## 七、病例介绍

患者,男性,46 岁,因嗜酸性粒细胞增高 4 年余,乏力、腹胀、少尿 1 个月余入院。患者入院 4 年前体检发现 WBC 16×$10^9$/L,嗜酸性粒细胞 69%,Hb 及 PLT 正常。行骨髓穿刺示骨髓增生明显活跃,嗜酸性粒细胞显著增多,占 50%,以成熟分叶核细胞为主,染色体检查为正常核型,B 超示肝脾肿大。诊断为"嗜酸性粒细胞增高",予口服泼尼松 15～20 mg/d,监测血常规,WBC(12.6～22.0)×$10^9$/L,嗜酸性粒细胞 50%～80%。1 个月前出现乏力、纳差、消瘦、腹胀、尿量减少。无发热、鼻衄、齿龈渗血、呕血、黑便等。入院查体:皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结无肿大,胸骨无压痛,心率 100 次/分,律齐,双下肺叩诊浊音,呼吸音消失,腹膨隆,腹壁静脉曲张,肝脾肋下可及,移动性浊音阳性,双下肢无凹陷性水肿。入院后复查血常规示 WBC 16.1×$10^9$/L,嗜酸性粒细胞 77.5%,Hb 115 g/L,PLT 225×$10^9$/L。骨髓穿刺示骨髓增生明显活跃,原始细胞 1.5%,嗜酸性粒细胞占 54.5%,以成熟分叶核细胞为主。血液生化示乳酸脱氢酶 255 U/L,$\beta_2$ 微球蛋白 3.28 mg/L,肝肾功能正常。寄生虫抗体全套阴性,疟原虫检查阴性,血结核杆菌抗体阴性,PCR 结核杆菌 DNA 检查阴性。HBV、HCV 及 HIV 标志物阴性。AFP、CEA、CA19－9、PSA 等肿瘤标志物阴性。CT 示双侧胸腔积液,肝脾肿大,腹水。

诊断:特发性嗜酸性粒细胞增多综合征。予 COP 方案化疗后腹水有所减少,予出院休养。半月后腹水又增加,并出现顽固性腹泻,先后两次入院予 COAP、COP 方案化疗,病情控制不佳,出现肠道出血,患者自动出院。

(吕书晴)

# 第十四章　淋　巴　瘤

淋巴瘤(lymphoma)是一组起源于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤。根据病理组织学的不同,淋巴瘤可分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类,每一大类还可分若干亚类。我国部分大、中城市统计的淋巴瘤中,HL 占 10.9%,NHL 占 89.1%。据资料统计,我国淋巴瘤的发病率男性为 1.39/10 万、女性为 0.84/10 万,明显低于欧美国家。平均病死率为 1.46/10 万,居全部恶性肿瘤的第 11 位。淋巴瘤可发生于各年龄组,国内报道最小年龄为 3 个月,最大年龄为 82 岁;以 20～40 岁多见,约占 50%。其特征性的临床表现为无痛性进行性淋巴结肿大,可伴有发热、盗汗、消瘦等全身症状,并可因累及部位的不同而有各种临床表现。

## 一、问诊要点

1. 起病情况,无痛性、进行性浅表淋巴结肿大等症状;淋巴结肿大引起的压迫症状:如压迫神经引起麻木疼痛;肿大的纵隔淋巴结压迫食管引起吞咽困难,压迫上腔静脉引起上腔静脉压迫综合征,压迫气管导致咳嗽、胸闷、呼吸困难及紫绀;腹腔淋巴结肿大或胃肠道淋巴瘤引起梗阻症状;压迫输尿管引起少尿、水肿、肾衰竭等。骨髓浸润及免疫功能低下引起的贫血、出血、反复感染表现;中枢神经系统侵犯表现;其他结外脏器侵犯的表现。有无发热及热型(10%的患者早期表现为不明原因的长期发热,可为持续低热、不规则热、间歇性高热或周期性发热,体温多在 38～39℃,抗感染治疗无效)。有无皮疹、皮肤瘙痒、饮酒痛(饮酒后出现肿瘤部位疼痛,常于饮酒后数分钟至数小时发生,多见于 HL)、盗汗、体重减轻等。病情演变、诊治经过及一般情况。

2. 既往慢性胃炎、胃溃疡史,病毒感染史,其他肿瘤治疗史,自身免疫性疾病史,肝炎、结核等传染病史,糖尿病、高血压、心脏病等慢性病史。毒物及放射线接触史,输血、手术史,家族史。

## 二、查体要点

1. 浅表淋巴结肿大:以颈部淋巴结最为常见,质地中到硬,无压痛,不化脓,较固定,多个淋巴结可相互粘连。

2. 扁桃体肿大,咽部及鼻腔新生物、溃疡、坏死情况。

3. 深部淋巴结肿大可产生相应压迫体征。如纵隔淋巴结肿大引起的气管偏移、颈静脉怒张、面颈部及胸部水肿等。

4. 肝脾肿大情况,如果胆道受压可伴黄疸,腹腔淋巴结肿大或胃肠道淋巴瘤患者可有腹部肿块、梗阻体征等。

5. 皮疹:可为糙皮病样丘疹、全身性疱疹样皮炎、色素沉着、鱼鳞癣及剥脱性皮炎。

6. 浆膜腔积液、中枢神经系统体征及其他结外脏器侵犯体征。

7. 贫血、出血、感染体征。

## 三、辅助检查

（一）首选检查

1. 血常规：初次就诊时血象大多正常，以后逐渐出现贫血。引起贫血的原因很多，如铁的利用障碍、消化道出血、脾功能亢进及自身免疫性溶血性贫血。部分病例淋巴瘤细胞进入周围血液，可使白细胞计数增高，血片中可找到数量不等的淋巴瘤细胞，少数患者可有反应性中性粒细胞增多，部分 HL 患者可有嗜酸性粒细胞增多。血小板计数早期多为正常，但至晚期多减少，少数病例可存在自身免疫性血小板减少。

2. 骨髓细胞学检查：早期骨髓穿刺检查多数示大致正常骨髓象。但若病变累及骨髓，骨髓穿刺或活检可找到多少不一的淋巴瘤细胞。由于 NHL 累及骨髓的机会较多，故初诊时应将骨髓穿刺列入常规检查之中。如能找到 R－S 细胞对诊断 HL 有重要意义。典型的 R－S 细胞体积较大，直径 20～60 μm，外形为不规则圆形，胞质丰富，含有 2 个或多个细胞核，核仁可大而明显。2 个核的 R－S 细胞，常成对称形，故又称“镜影”或对影核细胞。

3. 病理组织学检查：对于以浅表淋巴结肿大为主要表现者，应及时做淋巴结活检，尽可能选择受慢性炎症影响小的淋巴结（如颈部、腋窝肿大淋巴结）、病变明显的最先受累或较大淋巴结，尽可能取完整的淋巴结，术中避免挤压；深部淋巴结肿块可行 CT 引导下活检针穿刺活检；结外病变还可借助内镜、手术等方法获取病变组织；浆膜腔积液可行病理细胞学检查。快速发展的免疫组化技术对于淋巴瘤的诊断及分类起重要的推动作用。

（二）次选检查

1. 腹部 B 超、胸片、同位素全身淋巴组织扫描、CT、MRI、PET－CT、内镜等：可有肝脾、深部淋巴结肿大和胃肠道肿块等，部分患者可有胸腔、心包、腹腔积液。

2. 血液生化检查：血清乳酸脱氢酶（LDH）、$\beta_2$ 微球蛋白的高低常反映体内肿瘤细胞负荷的大小，应列为动态监测的指标之一，以观察疗效及评估预后。部分患者可有肝肾功能损害。

3. 红细胞沉降率、免疫球蛋白、自身免疫抗体、Coombs 试验、抗血小板抗体等疾病活动期有红细胞沉降率增快，部分病例球蛋白可增高，但仅极少数为单克隆性。少部分病例可合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病或自身免疫性血小板减少而有相关抗体阳性。

4. HBV、HIV、HCV、EBV 等病毒标志物测定，胃淋巴瘤患者幽门螺杆菌（HP）测定。

5. 遗传学检查：染色体核型、免疫球蛋白重链（IgH）及 T 细胞受体（TCR）基因重排、κ 或 λ 轻链检测等。

## 四、诊断

（一）诊断标准

1. 临床表现：①无痛性淋巴结肿大。②肿大淋巴结引起相邻器官的压迫症状。③病变也可首发或随病情进展侵犯结外器官、组织，常见部位有消化道、皮肤、韦氏咽环、甲状腺、唾液腺、骨、骨髓、神经系统等，而表现出相应的肿块、压迫、浸润或出血等。④全身症状：发热（体温＞38℃，连续 3 天以上，且无感染）、盗汗、体重减轻（半年内体重下降超过 10%）。

2. 病理组织学检查：为确诊的主要依据。淋巴结或受累组织的正常结构被破坏；HL 肿瘤组织的细胞成分可分为两类，即肿瘤性成分和反应性成分，肿瘤性成分包括典型的 R－

S细胞及其多倍型、陷窝型、单核型(又称霍奇金细胞)等4种变异型;NHL病变组织为均一性淋巴瘤细胞增生。部分患者可通过骨髓、浆膜腔积液细胞学检查找到淋巴瘤细胞诊断。

3. 遗传学检查可协助判断淋巴细胞增生的单克隆性,证实NHL的诊断。

(二) 病理分型及临床特点

1. WHO分类将HL分为结节性淋巴细胞为主型HL(NLPHL)和典型HL,后者又分为4型:结节硬化型(NSHL)、富于淋巴细胞型(LPHL)、混合细胞型(MCHL)、淋巴细胞消减型(LDHL);NHL可为前驱肿瘤、B细胞肿瘤、T和NK细胞肿瘤(具体见表14-1)。

**表14-1　非霍奇金淋巴组织肿瘤WHO(2008)分型**

| 前驱肿瘤 | B细胞肿瘤 | T细胞和NK细胞肿瘤 |
|---|---|---|
| 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 | 原始B细胞肿瘤<br>B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤,非特殊类型<br>B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤,伴重现性染色体异常 | 原始T细胞肿瘤<br>T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤 |
| 谱系未定的急性白血病 | 成熟(外周)B细胞肿瘤<br>B慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤<br>B幼淋巴细胞白血病<br>脾边缘区B细胞淋巴瘤<br>毛细胞白血病<br>脾淋巴瘤/白血病,不能分类<br>淋巴浆细胞淋巴瘤<br>重链病<br>浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤<br>结外黏膜相关性淋巴样组织边缘区B细胞淋巴瘤(MALT淋巴瘤)<br>原发皮肤滤泡中心淋巴瘤<br>滤泡性淋巴瘤<br>淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤<br>套细胞淋巴瘤<br>弥漫大B细胞淋巴瘤<br>Burkitt淋巴瘤<br>介于弥漫大B细胞淋巴瘤和Burkitt淋巴瘤之间的不能分类的B细胞淋巴瘤<br>介于弥漫大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的不能分类的B细胞淋巴瘤 | 成熟(外周)T细胞肿瘤<br>T幼淋巴细胞白血病<br>T大颗粒淋巴细胞白血病<br>侵袭性NK细胞白血病<br>成人T细胞白血病/淋巴瘤<br>EB病毒相关的克隆性淋巴组织增殖性疾病(儿童)<br>结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型<br>肠病型T细胞淋巴瘤<br>肝脾γδT细胞淋巴瘤<br>皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤<br>蕈样真菌病<br>赛塞里(Sezary)综合征<br>原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤<br>原发皮肤侵袭性嗜表皮$CD8^+$细胞毒性T细胞淋巴瘤<br>原发皮肤γδT细胞淋巴瘤<br>原发皮肤小/中$CD4^+$T细胞淋巴瘤<br>外周T细胞淋巴瘤,非特殊类型<br>血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤<br>$ALK^+$间变性大细胞淋巴瘤<br>$ALK^-$间变性大细胞淋巴瘤 |

2. 部分常见淋巴瘤类型的临床特点:

(1) HL:常与EB病毒感染有关,多原发于淋巴结,以邻近淋巴结播散、发热等症状及纵隔肿块多见,结外受累少见,总体预后较好,为可治愈的肿瘤。NLPHL病程极其惰性,可长期局限在淋巴结,治疗反应好。典型HL中的混合细胞型和淋巴细胞消减型预后较差。

(2) 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(ALL/LBL):好发于儿童和青少年,属高度恶性,进展快,可发展为白血病,预后差,尤为T细胞型。强烈化疗能改善预后。

(3) 慢性B淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(B-CLL/SLL)：中老年多见，属低度恶性，病情发展缓慢，就诊时多为中、晚期病变，骨髓和外周血常受累，治疗可缓解，但不宜治愈。

(4) 滤泡性淋巴瘤(FL)：中老年多见，常见t(4;18)异位，为生发中心的B细胞来源淋巴瘤，$CD10^+$、$BCL-6^+$、$BCL-2^+$。起病隐匿，为低度恶性，但病理3级(中心母细胞为主)可呈中度恶性，就诊时多呈晚期，治疗可缓解，但不能治愈，中位生存期5～10年。

(5) 结外黏膜相关性淋巴样组织边缘区B细胞淋巴瘤(MALT-MZL)：属低度恶性，好发于成人，最常发生于胃，也可发生于小肠、甲状腺、唾液腺、乳腺、肺、眼等部位，淋巴结累及少见。胃MALT淋巴瘤多与HP感染有关，早期局限病变可通过单纯抗HP治疗控制。

(6) 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)：为最常见NHL类型，中高度恶性，可发生于任何年龄，但以老年人多见，中位年龄60～70岁，40%患者可有结外器官的受累，约1/3患者有全身症状，通过对CD10、BCL-6、Mum-1的组化染色，可分为生发中心型(GCB)($CD10^+$或$CD10^-$、$BCL-6^+$、$Mum-1^-$)和非GCB型，GCB型预后较好。对化疗敏感，治疗后完全缓解率达50%～80%，5年生存率为50%左右。

(7) 套细胞淋巴瘤(MCL)：为比较少见的小B细胞淋巴瘤，来源于滤泡外套区$CD5^+$的B细胞。好发于老年男性，常有t(11;14)异位，$CyclinD1^+$，增殖活性较低，但临床常呈侵袭性病程并对化疗耐药，预后较差，中位生存期2～3年。

(8) 间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)：为$CD30^+$($Ki-1^+$)的NHL，常有t(2;5)异位、$ALK^+$、$EMA^+$。原发皮肤型和$ALK^-$的原发系统型老年人多见，$ALK^+$的原发系统型ALCL发病年龄多小于35岁，男性多见。原发皮肤型呈惰性病程，可自行缓解和消退，但易复发。原发系统型属中高度恶性，对化疗敏感，特别是$ALK^+$患者，5年生存率达80%，有治愈可能。

(9) 外周T细胞淋巴瘤，非特殊类型(PTCL)：为最常见的外周T细胞淋巴瘤，中老年多见，中位年龄约61岁，属高度恶性，进展快，化疗后易复发，预后不良。

(10) 结外NK/T细胞淋巴瘤，鼻型：为高度恶性，好发年龄40岁左右，主要累及鼻腔和咽腭等面部中性部位，常呈坏死性、溃疡性病变，进展快，预后差。

(11) 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITCL)：中青年多见，高度恶性，表现为淋巴结、肝脾肿大，皮疹，发热、盗汗、消瘦等，可伴多克隆丙种球蛋白增高、嗜酸性粒细胞增多、Coombs试验阳性。化疗较敏感，但易复发，预后不佳。

(三) 临床分期

明确诊断和病理分型，完善各类检查后，按Ann Arbor会议提出的分期标准进行HL临床分期(NHL也可参考应用)(见表14-2)。

**表14-2 淋巴瘤的Ann Arbor临床分期**

| 分期 | 侵犯范围 |
|---|---|
| Ⅰ期 | 病变仅限于一个淋巴结区(Ⅰ)或淋巴结外单一器官(ⅠE)。 |
| Ⅱ期 | 病变累及横膈同一侧两个或更多淋巴结区(Ⅱ)，或病变局限侵犯淋巴结以外器官及横膈同侧一个以上淋巴结区(ⅡE)。 |

续表

| 分期 | 侵　犯　范　围 |
| --- | --- |
| Ⅲ期 | 膈上下都已有淋巴结病变(Ⅲ),可以同时伴有脾累及(Ⅲs)或淋巴结以外某一器官受累,加上膈两侧淋巴结受累(ⅢE)。 |
| Ⅳ期 | 病变广泛侵犯一个或多个结外器官或组织,伴或不伴淋巴结的侵犯。如累及肝、肺、胸膜、骨髓及皮肤等 |

注:所有各期又可按患者有全身症状为B组,无全身症状为A组。

(四)国际非霍奇金淋巴瘤预后指数及分级(见表14-3、表14-4)

**表14-3　国际非霍奇金淋巴瘤预后指数(IPI)**

| 预后因素 | 预后好 | 预后不良 |
| --- | --- | --- |
| 年龄 | <60岁 | ≥60岁 |
| 临床分期 | Ⅰ期、Ⅱ期 | Ⅲ期、Ⅳ期 |
| 结外侵犯部位数 | 0,1 | >1 |
| 体能分级 | 0,1 | 2,3,4 |
| LDH | 正常 | 升高 |

**表14-4　国际非霍奇金淋巴瘤预后分级**

| 预后分级 | 不良因素 | 5年生存率(%) |
| --- | --- | --- |
| 低危 | 0,1 | 73 |
| 低中危 | 2 | 50 |
| 高中危 | 3 | 43 |
| 高危 | 4,5 | 26 |

## 五、鉴别诊断

1. 与其他各种淋巴结肿大的疾病相鉴别:①慢性淋巴结炎,常能发现感染灶,肿大的淋巴结有压痛,抗炎治疗后可缩小。②结核性淋巴结炎,淋巴结质地常不均匀,有的部分较软(干酪样变),有的部分较硬(纤维化或钙化),易与周围组织粘连,结核菌素试验和结核杆菌抗体阳性等。③其他脏器肿瘤转移至淋巴结:多可发现原发病灶。④其他良性淋巴组织增生性疾病等。活检组织病理检查可明确鉴别。

2. 与其他发热性疾病相鉴别:如感染、结缔组织病等,可有相关的临床表现和实验室检查阳性结果,活检病理可明确鉴别。

3. 与结外组织器官的其他良恶性病变相鉴别:活检病理可明确鉴别。

## 六、治疗

（一）治疗原则和方法

采取以化疗为主、放化疗结合的综合治疗策略，根据病理类型、临床分期及患者的年龄、体能状态等选择个体化的治疗方案，必要时可应用生物治疗和造血干细胞移植。

1. 霍奇金淋巴瘤的放化疗策略：

（1）放疗。淋巴瘤的放疗一般采用$^{60}Co$治疗机或高能直线加速器，目前认为HL的根治剂量为40～45Gy/4～5周，方法主要有累及野、扩大野、次全淋巴结照射野及全淋巴结照射野4种。临床分期主要疗法：ⅠA、ⅡA期扩大照射，膈上用斗篷野，膈下用倒Y野；ⅠB、ⅡB期全淋巴结照射，或单用联合化疗；ⅢA期放疗＋化疗综合治疗；ⅢB、Ⅳ期单用联合化疗。

（2）化疗方案。目前ABVD（阿霉素25 mg/m$^2$、博莱霉素10 mg/m$^2$、长春花碱6 mg/m$^2$、氮烯咪胺375 mg/m$^2$，静脉滴注，d1、d15，间歇2周）和MOPP[氮芥4 mg/m$^2$、长春新碱1.4 mg/m$^2$，最大剂量2 mg，静脉滴注，d1，d8；甲基苄肼100 mg/(m$^2$·d)、泼尼松40 mg/d，口服，d1～d14，间歇2周]是治疗霍奇金淋巴瘤最广泛使用的方案，MOPP方案若以环磷酰胺（CTX，600 mg/m$^2$）替代氮芥，即为COPP方案，在国内较多使用，疗效相似。ABVD对生育功能影响小，不引起第二肿瘤，目前已成为HL的首选方案，主张缓解后巩固2个疗程（不少于6个疗程）。复发难治性HL可选用Stanford Ⅴ[阿霉素25 mg/m$^2$、长春花碱6 mg/m$^2$，静脉滴注，d1，d15，d29，d43，d57，d71；氮芥6 mg/m$^2$，静脉滴注，d1，d29，d57；长春新碱1.4 mg/m$^2$（最大剂量2 mg）、博莱霉素10 mg/m$^2$，静脉滴注，d8，d22，d36，d50，d64，d78；依托泊苷（鬼臼乙叉甙）60 mg/m$^2$，静脉滴注，d15，d43，d71；泼尼松40 mg/(m$^2$·d)，口服，连续12周]等二线方案。

2. 非霍奇金淋巴瘤的放化疗策略：治疗以化疗为主，化疗疗效主要取决于病理组织学类型。临床分期和放疗的重要性相对不如HL。

（1）放疗。低度恶性NHL的患者实际上采用任何治疗都较难达到完全治愈的效果，目前多主张在早期首选放疗，Ⅰ期照射受侵淋巴结区，Ⅱ期给予全淋巴结照射，10年生存率可达83%。中、高度恶性NHL可对化疗残留肿块、局部巨大肿块、中枢神经系统受累者可行局部放疗。

（2）化疗原则如下。①低度恶性组：主要包括CLL/SLL、FL、MALT淋巴瘤等。当患者分期为Ⅱ期以上，有症状、重要脏器功能受损、肿瘤负荷大、6个月以上疾病逐渐进展、有继发的血细胞减少时，可予化疗。可单药化疗，如苯丁酸氮芥（CB1348）每日4～12 mg，口服；氟达拉滨（Flu），25 mg/(m$^2$·d)，d1～d5，静脉滴注，每4周重复；还可应用其他嘌呤类药物喷妥司汀（dCF）和克拉曲宾（2－CdA）。常用的联合化疗方案有FC[Flu同前；CTX 250 mg/(m$^2$·d)，连续3天，或600 mg/m$^2$，d1，静脉滴注]、FMD（Flu同前；米托蒽醌10 mg/m$^2$，d1，静脉滴注；地塞米松20 mg/d，静脉滴注或口服，d1～d5）、CHOP[CTX 750 mg/m$^2$、阿霉素50 mg/m$^2$、长春新碱1.4 mg/m$^2$（最大剂量2 mg），静脉注射，d1；泼尼松100 mg/d，口服，d1～d5]、COP等，完全缓解率可达70%以上。②中度恶性组：主要包括DLBCL、MCL、ATCL、外周T细胞淋巴瘤等。本组各型，凡临床分期属Ⅲ、Ⅳ期及累及范围较广的Ⅱ期，均应给予CHOP方案或与其相似的方案如CHOPE（CHOP＋鬼臼乙叉甙

75 mg/m²，静脉滴注，d1～d3）、BACOP 等化疗。每 3～4 周为一疗程，共计 6～9 个月，可使 70%患者获得完全缓解。20 世纪 80 年代问世的第 2 代化疗方案如 COMLAM、BACOD、ProMACE/MOPP 采用了更多种药物的联合，在减少耐药性方面可能有一定的好处。以后又出现了更为强烈的第 3 代化疗方案，如 ProMACE－CytaBOM[CTX 650 mg/m²、阿霉素 25 mg/m²、鬼臼乙叉甙120 mg/m²，静脉滴注，d1；阿糖胞苷 300 mg/m²、博莱霉素 5 mg/m²、长春新碱 1.4 mg/m²（最大剂量 2 mg）、氨甲蝶呤120 mg/m²，静脉注射，d8，甲酰四氢叶酸钙 25 mg/m² 解救；泼尼松 60 mg/(m²·d)，口服，d1～d14]、ESHAP(依托泊苷 60 mg/m²、顺铂 25 mg/m²、甲基泼尼松龙 500 mg，静脉滴注，d1～d4；阿糖胞苷 2 g/m²，静脉滴注，d5)、Hyper－CVAD/HD－MTX＋HD－Ara－C(疗程 A：CTX 300 mg/m²，静脉滴注 3 小时以上，每 12 小时一次，d1～d3；美司钠600 mg/m²，静脉推注，环磷酰胺给药前 1 小时到最后一次给药后 12 小时；阿霉素 50 mg/m²，静脉滴注，d4；长春新碱 1.4 mg/m²，最大剂量为2 mg，静脉注射，d4，d11；地塞米松 40 mg，d1～d4，d11～d14。疗程 B：氨甲蝶呤 1 000 mg/m²，静脉滴注 24 小时以上，d1；阿糖胞苷 3 000 mg/m²，静脉滴注，每 12 小时一次，d2～d3)、MINE[环磷酰胺 1.3 g/(m²·d)，静脉滴注，d1～d3；美司钠 1.3 g/(m²·d)，分三次静脉推注，环磷酰胺后 0，4，8 小时给药；米托蒽醌 8～12 mg/m²，静脉滴注，d1；依托泊苷 65 mg/(m²·d)，静脉滴注，d1～d3]、MACOPB、ICE 等。③高度恶性组：主要包括淋巴母细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤。应以联合化疗为主要治疗措施。应选用较强的化疗方案，并需鞘内化疗预防中枢神经系统病变。其中淋巴母细胞型淋巴瘤可按急性淋巴细胞白血病治疗。本组患者如化疗获完全缓解后，有条件者应尽可能进行造血干细胞移植。

3. 生物治疗：抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗(Rituximab)是人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体。对 $CD20^+$ 的 B 细胞淋巴瘤，利妥昔单抗(375 mg/m²)联合化疗的 RCHOP 等方案可显著提高完全缓解率和无病生存时间，在造血干细胞移植前应用利妥昔单抗做体内净化，可以提高移植的疗效，完全缓解后利妥昔单抗的维持治疗可以消除微小残留病，减少复发的机会。将放射性同位素与单抗相结合，可以进一步提高疗效，目前应用的主要有$^{131}I$或$^{90}Y$与抗 CD20 单抗结合的$^{131}I$(托西莫单抗)和$^{90}Y$(替伊莫单抗)。对 CLL/SLL 患者还可使用抗 CD52 单克隆抗体阿仑单抗(Campath－1H)、抗 CD23 单抗鲁西单抗。抗 CD30 单抗可应用于 HL 和 ALCL 的治疗。其他还有抗 CD40、CD80、CD19、CD7 单抗等。干扰素对部分低度恶性 NHL 患者有一定疗效。

4. 其他新药：蛋白酶体抑制剂硼替佐米对复发、难治的低度恶性淋巴瘤、MCL 等有良好效果。免疫调节剂沙利度胺、雷那度胺对 CLL/SLL、MCL、HL 等有效，可与利妥昔单抗合用。新的烷化剂苯达莫司汀与其他烷化剂无交叉耐药，可用于复发、难治淋巴瘤的治疗。其他新药还包括雷帕霉素衍生物、细胞周期依赖性激酶抑制剂、组蛋白去乙酰化激酶抑制剂、热休克蛋白抑制剂等。

5. 造血干细胞移植：55 岁以下，重要脏器功能正常，难治、复发的中高度恶性淋巴瘤可行自体造血干细胞移植或异基因造血干细胞移植，以取得较长期缓解和无病生存。

（二）治疗中注意事项及预后

嘱患者保持心情愉快，注意休息，饮食均衡，忌生冷、坚硬及各种刺激性食物。治疗中注意水化、碱化尿液，防止肿瘤细胞溶解综合征，保肝护心，加强营养支持。定期监测肝肾功能、血常规和肿瘤相关指标，及时发现治疗相关不良反应，观察病情变化，评估疗效，合理调

整治疗方案。

HL 预后较好，为可治愈的肿瘤，但淋巴细胞消减型典型 HL 预后较差，10 年生存率仅 27%。NHL 为一组异质性疾病，可根据 IPI 进行预后分级，低危、低中危患者预后较好，可进行常规化疗；高中危、高危患者预后较差，需要更强的化疗甚至造血干细胞移植。

## 七、病例介绍

患者，男性，62 岁，因发热伴乏力 2 个月入院。患者 2 个月前无明显诱因出现发热，体温 38.5℃，伴乏力、盗汗，双侧肩、肘、膝关节游走性疼痛，无咳嗽、胸痛、皮疹等。1 个月前出现左下颌及左侧牙龈肿胀疼痛，在外院查胸部 CT 示左侧肺大泡形成，双肺纹理增多。血液检查示 γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)86.5 U/L，碱性磷酸酶(AKP)203 U/L，LDH 1 112 U/L，肿瘤标志物阴性。经抗感染治疗，牙龈肿痛好转，但仍反复发热。发病以来体重下降约 10 kg。13 岁时曾患“结核”，未正规治疗。无糖尿病、高血压、心脏病史，无毒物及放射线接触史，无输血、手术史，家族中无类似患者。入院查体：皮肤巩膜无黄染，无出血点、瘀斑、皮疹等，左侧颌下、腋窝可触及多个肿大淋巴结，最大约 2 cm×2 cm，质中，无压痛。胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝脾肋下未及，双下肢无水肿，关节无畸形，神经系统体征阴性。入院后查血常规示 WBC $4.9\times10^9$/L，Hb 103 g/L，PLT $149\times10^9$/L，红细胞沉降率35 mm/h，C 反应蛋白 29.3 mg/L，血液生化示白蛋白 31 g/L，γ-GT 70 U/L，AKP 149 U/L，LDH 1 423 U/L，尿酸 0.44 mmol/L，$\beta_2$ 微球蛋白 6.1 mg/L，血 IgG 15.7 g/L，HbsAb(+)，HIV、HCV、EBV 等病毒抗体阴性，自身免疫抗体阴性，Coombs 试验阴性。胸片、心电图正常，B 超示左侧腋窝、双侧颌下淋巴结肿大，腹部未见明显异常。骨髓穿刺未见明显异常。PET-CT 示左侧腋窝、前纵隔、腹主动脉旁、髂动脉旁淋巴结肿大，左肾上极、肝包膜、盆腔内病变，FDP 代谢升高，脾脏增大，考虑淋巴瘤可能性大。左腋窝淋巴结活检示非霍奇金淋巴瘤，弥漫大 B 细胞型，免疫组化示 $CD20^+$、$CD79a^+$、$BCL-6^+$、$Mum-1^+$、$BCL-2^+$、ki-67(+++)、$CD15^-$、$CD30^-$、$CD3^-$、$CD7^-$。入院后抗感染治疗无效，应用糖皮质激素体温可下降。

诊断：非霍奇金淋巴瘤，弥漫大 B 细胞型(非-GCB)ⅣB 期。予 CHOPE+利妥昔单抗治疗 6 个疗程达到完全缓解，继续予 CHOPE 及 ESHAP 方案巩固化疗各一疗程。

（吕书晴　陈　莉）

# 第十五章　多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是浆细胞异常增生的恶性肿瘤。骨髓内异常浆细胞(骨髓瘤细胞)克隆性增殖,引起溶骨性骨质破坏,骨髓瘤细胞分泌单克隆免疫球蛋白(M蛋白),重链与轻链的合成比例失调,往往有过多单克隆轻链生成,并通过肾小球基底膜而排出,故尿中出现单克隆轻链(本周蛋白),正常的多克隆免疫球蛋白合成受抑,常伴有贫血、反复感染、肾功能损害。发病高峰在50～60岁,40岁以下少见,男女比例约为3∶2。病因不明,有研究认为人疱疹病毒8(HHV－8)感染可能与MM相关。以IL－6为中心的细胞因子网络异常可能参与了MM的发生和进展。

## 一、问诊要点

1. 起病情况,全身各部位的骨痛情况(常为首发症状),贫血表现,高黏滞血症的表现如头晕、耳鸣、眼花、雷诺现象,甚至意识障碍、昏迷等,皮肤紫癜、牙龈渗血、鼻衄等出血倾向,头痛、呕吐、多尿、心律失常等高钙血症的表现,周围神经病变表现如肌无力、肢体麻木、感觉迟钝等,骨髓瘤细胞压迫或椎体压缩性骨折所致截瘫等表现;病程中有无反复发热、感染情况,如肺炎、泌尿系统感染、败血症、带状疱疹等;各脏器侵犯或功能不全的表现;症状的发展演变和诊治经过。饮食、睡眠、大小便、体重改变等情况。

2. 慢性心脑血管疾病、肾病、自身免疫性疾病、病毒感染等病史,外伤、骨折病史,毒物和放射线接触史。家族史。

## 二、查体要点

1. 营养和神志状况,贫血体征,皮肤紫癜、瘀斑,鼻腔、口腔黏膜出血灶,是否有淀粉样变性引起的舌肿大、腮腺肿大、皮肤苔藓样病变等,是否有皮肤硬化、色素沉着、软组织肿块等。

2. 全身浅表淋巴结、肝、脾肿大情况。

3. 全身各部位骨骼压痛及骨折体征。

4. 是否有心律失常、心脏扩大、心功能不全体征。

5. 肺部、口腔、皮肤、泌尿生殖系统、肛周、消化道等部位感染体征。

6. 神经系统损害体征。

## 三、辅助检查

(一)首选检查

1. 血常规:贫血常见,多为正细胞正色素性贫血。白细胞、血小板可正常或减少。血涂片可见红细胞呈缗钱样排列。

2. 骨髓细胞学检查:浆细胞增生大于15%,并有形态的异常,早期患者可呈灶性分布,有时需多部位、多次穿刺才能确诊,骨压痛处穿刺可提高阳性率。

3. 血清异常M蛋白检查：免疫球蛋白定量检查可发现异常M蛋白大量增多，正常免疫球蛋白常明显减少。血清蛋白电泳示异常M蛋白表现为一浓集的窄带，经密度扫描仪绘出的图像表现为一窄底高峰，其峰高与峰底宽度比值至少在2以上，可出现在γ区(IgG，IgM)、β或$\alpha_2$区(IgA)。免疫固定电泳：M蛋白在免疫电泳上表现为异常重链和轻链沉淀弧，根据其结果可以确定M蛋白类型和轻链类型，从而对多发性骨髓瘤进行分型，即IgG型(占50%～60%)、IgA型(20%～25%)、IgD型少见、IgM型和IgE型罕见、轻链型(10%～20%)、双克隆或多克隆型、不分泌型(约1%)。

4. 尿液检查：尿常规检查可有蛋白尿、镜下血尿。尿本-周蛋白检查阳性，本-周蛋白是肾脏排出的免疫球蛋白轻链，在酸化的尿液中加热至50～60℃时发生凝固，但进一步加热则又溶解，又称凝溶蛋白。应用免疫固定电泳可确定本-周蛋白为何种轻链。采用尿液轻链定量法检测可提高阳性率和准确性。尿中出现大量单一轻链，而另一种轻链含量减低甚至检测不出，是MM的特征之一。

5. X线、CT和MRI等影像学检查：

(1) 弥漫性骨质疏松，脊椎骨、肋骨、盆骨、颅骨常见，也可见于四肢长骨。

(2) 溶骨性病变为本病典型表现，呈多发性圆形或卵圆形、边缘清晰锐利似穿凿样溶骨性损害，常见于颅骨、盆骨、肋骨、脊椎骨，偶见于四肢骨骼。

(3) 病理性骨折，在骨质破坏的基础上发生，最常见于下胸椎和上腰椎，多表现为压缩性骨折。其次见于肋骨、锁骨、盆骨，偶见于四肢骨骼。

(4) 骨质硬化，少见，一般表现为局限性骨质硬化，出现在溶骨性病变周围。弥漫性骨质硬化罕见。IgD型骨髓瘤较易并发骨质硬化。

6. 血液生化：可有血清白蛋白减少，球蛋白增高，白球比例常倒置；肾功能常受损，血肌酐、尿素氮升高；高尿酸血症常见；碱性磷酸酶可正常、降低或升高；血钙常升高，血磷一般正常，肾功能不全时可引起血磷升高；血清$\beta_2$微球蛋白及乳酸脱氢酶常升高。

7. 有局部肿块者可行病理活检。

(二) 次选检查

1. 腹部B超：可有肝脾肿大，慢性肾脏损害表现。

2. 心脏彩超：部分患者可有心肌肥厚、心脏扩大等。

3. 红细胞沉降率：多增快。

4. 病毒标志物、自身免疫抗体、肿瘤标志物筛查：帮助鉴别反应性浆细胞增多和骨转移癌等。

5. 血清IL-6等细胞因子水平检测：可升高。

6. 骨髓细胞流式细胞术免疫表型分析：骨髓瘤细胞多为$CD38^+$、$CD56^+$、$CD138^+$，轻链呈单克隆性κ或λ表达。

7. 细胞遗传学检查：高二倍体、t(11;14)、t(6;14)预后较好，$17p^-$、t(4;14)、t(14;16)、$13p^-$预后不良。

8. 免疫球蛋白重链(IgH)基因阳性。

9. 内分泌功能检查：部分患者可出现POEMS综合征，即多发性神经病变(P)、脏器肿大(O)、内分泌病变(E)、单克隆免疫球蛋白血症(M)和皮肤损害(S)，多为骨质硬化型骨髓瘤。

## 四、诊断

（一）诊断标准（WHO，2008）

1. 主要诊断标准：

（1）骨髓中浆细胞>30%或组织活检证实为浆细胞瘤。

（2）M蛋白：IgG>35 g/L，IgA>20 g/L，IgM>15 g/L，IgD>2 g/L，IgE>2 g/L，尿中κ或λ轻链>1 g/24 h。

2. 次要诊断标准：

（1）骨髓中浆细胞10%～30%。

（2）存在M蛋白但水平低于主要诊断标准。

（3）有溶骨性病变和（或）弥漫骨质疏松。

（4）正常免疫球蛋白降低：IgG<6 g/L，IgA<1 g/L，IgM<0.5 g/L。

诊断MM需符合1项主要标准和1项次要标准；或同时符合3项次要标准，但必须包含次要标准（1）和（2）。

《中国多发性骨髓瘤诊治指南》（2011年修订）删除了WHO 2008版中关于主要标准、次要标准的描述，强调在发现血清和（或）尿液M蛋白的基础上，如果能证实克隆性浆细胞的存在，即可诊断为MM。

（二）分期　（见表15-1、表15-2）

**表15-1　多发性骨髓瘤的国际分期系统（ISS）分期标准**

| 分期 | 标　准 |
|---|---|
| Ⅰ期 | 血清$\beta_2$微球蛋白<3.5 mg/L，白蛋白≥35 g/L |
| Ⅱ期 | 介于Ⅰ期和Ⅲ期之间 |
| Ⅲ期 | 血清$\beta_2$微球蛋白≥5.5 mg/L |

**表15-2　多发性骨髓瘤的Durie-Salmon（D-S）分期标准**

| 分期 | 标　准 |
|---|---|
| Ⅰ期 | Hb>100 g/L；血钙正常；无骨质破坏；IgG<50 g/L，IgA<30 g/L，轻链<4g/24h；骨髓瘤细胞数 $<0.6\times10^{12}/m^2$ |
| Ⅱ期 | 介于Ⅰ期和Ⅲ期之间 |
| Ⅲ期 | 符合下列一下：Hb<85 g/L；血钙>2.98 nmol/L；多处进展性溶骨性破坏；IgG>70 g/L，IgA>50 g/L，轻链>12 g/24h；骨髓瘤细胞数 $>1.2\times10^{12}/m^2$ |

注：以上各期又分A、B两型。A：肾功能正常；B：肾功能损害。

## 五、鉴别诊断

1. 巨球蛋白血症：血单克隆IgM升高，有高黏滞血症表现，可伴发感染、神经损害、雷诺现象，但无骨质破坏、高钙血症、肾功能损害等，骨髓中淋巴样浆细胞克隆性增生。

2. 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)：有M蛋白，但<30 g/L，且保持多年不变，没有骨髓瘤的相应临床表现，没有骨质破坏，没有脏器损害的证据，骨髓中浆细胞比例小于10%，形态正常。少数患者多年后转化为骨髓瘤或巨球蛋白血症。

3. 继发性单克隆免疫球蛋白增多症：见于淋巴瘤、白血病、自身免疫性疾病、慢性肝炎等，骨髓无克隆性浆细胞增生，无骨质破坏。

4. 反应性浆细胞增多症：见于慢性炎症、肝病、自身免疫性疾病、肿瘤等，无M蛋白，浆细胞一般不超过15%，且形态正常，免疫表型$CD56^-$，IgH重排阴性。

5. 骨转移癌：无M蛋白，X线表现除溶骨性破坏外，成骨明显，血清碱性磷酸酶常升高。可有原发病灶或骨髓涂片找到成堆的癌细胞。

6. 原发性系统性淀粉样变性：为免疫球蛋白轻链沉积于组织器官所致，可有血、尿单克隆轻链、低白蛋白血症、肾功能不全等，但骨髓中无骨髓瘤细胞浸润，无骨质破坏、高钙血症。

7. 肾病：根据骨髓涂片、M蛋白检测、骨骼影像学检查等可鉴别。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

无症状或Durie－Salmon Ⅰ期MM患者，可不予治疗，每3个月随访复查。有症状或脏器功能损害的患者应及早治疗。根据年龄、脏器功能、预后因素采取个体化的治疗方案。

1. 对症支持治疗：防治出血、感染，改善贫血。有骨质破坏者避免用力过度，应卧硬板床，有病理性骨折者应予固定，限制活动，予双膦酸盐类药物，可抑制破骨细胞活动，减轻骨痛，促进骨质修复，如帕米膦酸二钠30～90 mg缓慢静滴，1次/d，连用3日或唑来膦酸钠4 mg静脉滴注，每月重复，注意检测肾功能。有肾功能损害者避免使用加重肾功能损害的药物，严重者可透析治疗。高尿酸血症予别嘌呤醇口服。高黏滞血症者予改善微循环等治疗，严重者可行血浆置换。高钙血症者予补液、利尿、降血钙药物如双膦酸盐、降钙素等。

2. 化疗：

(1) MP方案。美法仑10 mg/($m^2$·d)，泼尼松2 mg/(kg·d)，口服，连续4日，每4～6周重复一次，有效率为50%～70%，但完全缓解率小于5%。

(2) VAD方案。长春新碱0.5 mg/d(或长春地辛1 mg/d)，连续4日，阿霉素10 mg/d(或表阿霉素20 mg/d)静脉滴注，连续4日，地塞米松40 mg/d，静滴或口服，d1～d4，d9～d12，d17～d20，每4周重复。适用于诊断时有肾功能不全的患者，适合以后行自体造血干细胞移植的患者以及复发、难治患者。

(3) TD方案(沙利度胺＋地塞米松)。沙利度胺(反应停)有抑制新生血管形成和免疫调节的作用，常用剂量100～200 mg/d，连续服用，可有便秘、嗜睡、皮疹、水钠潴留、外周性神经炎等不良反应；地塞米松40 mg/d，口服，d1～d4，每4周重复。

(4) BD(硼替佐米＋地塞米松)。新的靶向治疗药物蛋白酶体抑制剂硼替佐米1.3 mg/($m^2$·d)，静脉推注；地塞米松40 mg静脉滴注或口服，d1，d4，d8，d11，21天为一周期。硼替佐米可有体位性低血压、胃肠道反应、血小板减少、皮疹、外周神经炎等不良反应。可同时联合沙利度胺组成BTD方案(硼替佐米＋沙利度胺＋地塞米松)，联合阿霉素(或表阿霉素、脂质体阿霉素)组成PAD(硼替佐米＋阿霉素＋地塞米松)方案。有效率达75%～100%。完全缓解率可达20%以上。

（5）雷利度胺。雷利度胺为沙利度胺的类似衍生物，与沙利度胺相比临床疗效明显提高，药物不良反应明显减少。

（6）其他药物。如三氧化二砷、法尼基转移酶抑制剂、VEGF 抑制剂等。

3. 造血干细胞移植：年龄≤65 岁应尽量在化疗获得缓解后行自体造血干细胞移植，必要时可行二次移植。年轻有供体的患者可行异基因造血干细胞移植。

4. 放疗：孤立性浆细胞瘤推荐局部放疗（35～45 Gy），骨痛明显的患者可局部小剂量放疗（10～30 Gy）。

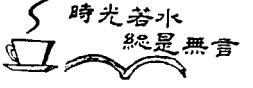
（二）治疗中注意事项和预后

治疗中注意保护胃黏膜，注意监测心、肝、肾功能，防止肿瘤细胞溶解综合征，避免感染和外伤，拟行自体造血干细胞移植的患者避免使用马法仑等烷化剂。完全缓解的患者可行沙利度胺维持治疗，监测血常规、肝肾功能、血钙、免疫球蛋白、$\beta_2$ 微球蛋白等。ISS Ⅰ期患者中位生存时间约 5 年，Ⅲ期患者约 2 年。

## 七、病例介绍

患者，女性，68 岁，因头晕、乏力 3 个月余，加重伴心悸、咳嗽、咳痰 1 个月收入院。患者入院 3 个月前感头昏、乏力，未引起重视。1 个月前头晕、乏力加重，伴心悸、活动后胸闷、气促、咳嗽、咳白痰，无发热、鼻衄、牙龈渗血、皮肤紫癜等。在地段医院予口服抗感染药物治疗后咳嗽、咳痰减轻，但乏力、气促等症状无改善。2 周前再次至该医院就诊，查血常规示 WBC $2.9\times10^9$/L，Hb 46 g/L，PLT $71\times10^9$/L。为进一步明确诊断转来我院门诊，查肝功能示白蛋白 30 g/L，球蛋白 65 g/L，血清蛋白电泳示 γ-球蛋白区出现单株峰，免疫球蛋白定量 IgA 66.4 g/L，IgG 5.3 g/L，IgM 0.22 g/L，免疫固定电泳示 IgA κ 轻链型单株峰。骨髓穿刺示浆细胞大量增生，占 38%，此类细胞胞体较大，形态不规则，胞浆丰富，有空泡，可见双核，核染色质疏松，可见核仁，流式细胞术免疫表型分析此类细胞 $CD38^+$，部分细胞 $CD56^+$。为进一步诊治入院。否认高血压、糖尿病、心脏病、肝炎、结核等病史，无外伤史，无毒物及放射线接触史，入院后查体：重度贫血貌，全身皮肤无皮疹、瘀斑等，浅表淋巴结无肿大，心率 62 次/分，偶可闻及早搏，双肺呼吸音粗，未闻及干湿啰音。肝脾肋下未及，双下肢无凹陷性水肿，第 1 腰椎体处压痛，神经系统体征阴性。入院后查心电图示窦性心率、ST－T 改变、房性早搏，心脏彩超示左心房及右心房增大，左心室收缩功能正常。X 线检查示胸腰椎退行性变，第 1 腰椎压缩性骨折。血液生化示 $\beta_2$ 微球蛋白 6.7 mg/L，乳酸脱氢酶 271 U/L，肾功能正常，血钙、磷、镁正常。HBV、HCV、HIV 标志物检测阴性。

诊断：多发性骨髓瘤 IgA κ 轻链型，ISS Ⅲ期/D－S Ⅲ期 A。予硼替佐米＋表阿霉素＋沙利度胺＋地塞米松方案化疗，同时予输血等对症支持治疗，2 个疗程后复查血常规正常，骨髓穿刺未见骨髓瘤细胞，免疫球蛋白定量正常，血、尿免疫固定电泳阴性，尿 κ、λ 轻链正常。提示完全缓解。




（吕书晴）

# 第十六章　原发性巨球蛋白血症

原发性巨球蛋白血症，又称华氏巨球蛋白血症(WM)，是一种少见的以淋巴样浆细胞增生浸润和血清中出现异常增多的单克隆 IgM 免疫球蛋白(巨球蛋白)为特征的疾病，临床主要表现为贫血，出血倾向，肝、脾、淋巴结肿大和血液高黏滞综合征。本病男性多见，年龄多在 50 岁以上，病因不明，可能与遗传、病毒感染及一些肿瘤有关。

## 一、问诊要点

1. 起病时间，一般起病隐匿，进展缓慢，早期可有疲乏、纳差、盗汗、体重下降等。贫血表现及出血倾向。异常细胞脏器浸润的表现，主要为肝、脾、淋巴结肿大，也可累及皮肤、肺、肠、肾及中枢神经系统等。高黏滞综合征的临床表现：乏力、头痛、头晕、视物模糊，鼻腔及口腔黏膜出血等，严重者共济失调、充血性心力衰竭、意识障碍。冷球蛋白血症表现：关节疼痛、雷诺综合征、手足发绀、冷敏感、冷荨麻疹等。周围神经病变表现：呈现四肢末端对称性进行性发展的感觉或运动障碍，下肢首先出现。单克隆 IgM 沉积组织导致淀粉样变表现：沉积于舌表现为巨舌症，沉积于胃肠道引起反复腹泻，沉积于心脏、肾、肝脏、肺等脏器导致相应脏器功能不全的临床表现。正常免疫功能受抑引起的反复感染、发热，第二肿瘤等表现。病情发展演变和诊治经过，饮食、睡眠、大小便、体重变化等。

2. 原发心、脑血管疾病史，病毒感染、自身免疫性疾病、肿瘤病史。家族中有无类似患者。

## 二、查体要点

1. 贫血体征，皮肤出血点、紫癜、瘀斑、皮疹、结节、溃疡等，鼻腔、牙龈、口腔黏膜出血灶、溃疡、舌体肥大。

2. 冷球蛋白血症相应体征，如雷诺现象、手足发绀、关节肿胀等。

3. 肝、脾、淋巴结肿大情况。

4. 心、肺、肾等脏器浸润或功能不全的体征。

5. 眼科检查可有眼底出血、视网膜血管扩张，眼底静脉呈“腊肠形”变化。

6. 神经系统检查可有四肢末梢感觉及运动功能障碍体征。

7. 感染发热患者仔细寻找感染灶。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：呈贫血，可有白细胞及血小板减少。外周血涂片中可见淋巴样浆细胞。红细胞常呈缗钱状排列。

2. 骨髓检查：涂片可见淋巴样浆细胞弥漫性增生，常伴有淋巴细胞、浆细胞、组织嗜碱细胞增多。骨髓活检可见淋巴样浆细胞浸润呈弥漫性、间质性或结节性。

3. 血清免疫球蛋白检查：血清免疫球蛋白定量示 IgM 升高，蛋白电泳显示 γ 区出现单克隆峰，免疫电泳可确定单克隆 IgM，多为 κ 轻链型。

4. 淋巴样浆细胞免疫表型：$sIgM^+$、$CD19^+$、$CD20^+$，而 $CD5^-$、$CD10^-$、$CD23^-$。

（二）次选检查

1. 红细胞沉降率明显增快，大多数患者 C 反应蛋白(CRP)增高。

2. 多数患者尿本-周蛋白阳性，定量多<1 g/24 h。

3. 血液生化检查：$\beta_2$ 微球蛋白可增高，肾功能损害者可有血尿素、肌酐升高。

4. 可有假阳性梅毒血清反应、类风湿因子阳性，伴冷凝集素性溶血性贫血者，血清冷凝集素滴度增高常>1∶1 000。

5. B 超、CT 或 MRI 检查：20%～40%可检出淋巴结肿大或脾脏肿大。

6. 胸片、心电图、心脏超声、骨骼 X 线等检查。

7. 淋巴结活检：淋巴样浆细胞弥漫性浸润。

8. 免疫球蛋白重链(IgH)基因重排阳性。

9. 遗传学检查：多数患者染色体检查核型正常。约 30%有异常核型，主要为三体和部分染色体的缺失，结构改变可涉及 6q、11q、14q 等。

## 四、诊断标准

1. 临床表现：老年患者；有贫血及出血倾向；有高黏滞综合征表现(视力障碍、肾功能损害、神经系统症状等)或雷诺现象；肝、脾、淋巴结肿大。

2. 单克隆 IgM>10 g/L。

3. 骨髓淋巴样浆细胞浸润。

4. 血黏度增高。

5. 一般无溶骨性改变。

发病年龄、血清中单克隆 IgM>10 g/L，骨髓中淋巴样浆细胞浸润、无骨质破坏是诊断本病的主要依据。

## 五、鉴别诊断

1. IgM 型意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)：单克隆 IgM 定量可升高，但很少>30 g/L，且长期稳定。骨髓象基本正常，无贫血、出血、肝、脾及淋巴结肿大、高血黏症、外周神经病变、脏器功能损害等临床表现。

2. 多发性骨髓瘤：IgM 型罕见，且骨髓为形态异常的恶性浆细胞，多有典型的多发性穿凿样溶骨性损害或病理性骨折，可有高钙血症。

3. 可能伴有单克隆 IgM 的其他小 B 细胞淋巴增殖性疾病：除临床表现、形态学和细胞遗传学检查外，免疫表型分析是最为有效和常用的鉴别手段。

## 六、治疗

（一）治疗原则和方法

无症状型原发性巨球蛋白血症可病情稳定长达数年，无需治疗，需密切随访。治疗指征包括：①血清单克隆 IgM 水平进行性增高；②血红蛋白≤100 g/L 和(或)血小板<100×

$10^9$/L；③明显淋巴结肿大，或脏器肿大；④出现疾病相关的发热、乏力、盗汗、体重减轻；⑤高黏滞血症、症状性神经病变、肾病、淀粉样变、症状性冷球蛋白血症；⑥大B细胞淋巴瘤变。

1. 对症支持治疗：防治出血、感染，改善贫血等。出现循环IgM增多相关并发症，包括高黏滞综合征、冷球蛋白血症或外周神经病变时，可通过血浆置换快速降低血清IgM。

2. 化疗：

(1) 烷化剂。苯丁酸氮芥最为常用，可连续给药，也可间歇给药。一般6～12 mg/d，连用2～6周后改为维持量2～6 mg/d维持。可联合泼尼松每日40 mg/m$^2$，连用10日，停药6周后重复使用，直到最大程度地减少血清IgM。

(2) 嘌呤核苷类药物。对于需快速控制肿瘤临床症状者，嘌呤核苷类药物尤为适宜，可短时间出现治疗反应，但重复应用可引起严重骨髓抑制。氟达拉滨每日25～30 mg/m$^2$，静脉滴注，连续5日，每4周重复，经2个疗程治疗近80%有效，10%可达完全缓解。2-氯脱氧腺苷(2-CDA)0.05～0.2 mg/(kg·d)，静脉滴注，连续7日，间隔4周。克拉曲滨0.1 mg/kg，静脉滴注，连续5日，每4周一个疗程。

3. 抗CD20单克隆抗体美罗华：无造血干细胞毒性，可作为可能进行造血干细胞移植治疗或难以耐受烷化剂和嘌呤核苷类药物者的治疗选择，375 mg/m$^2$，每周1次，连续4周。

4. 沙利度胺(50～200 mg/d)，或联合地塞米松(20～40 mg，每周1次)和(或)克拉霉素(250～500 mg，每日2次)。可用于复发和难治性巨球蛋白血症患者治疗。

5. 一般情况好，估计能耐受者可选择联合化疗COP(环磷酰胺＋长春新碱＋泼尼松)、CHOP(环磷酰胺＋阿霉素＋长春新碱＋泼尼松)等。

6. α-干扰素：部分患者有效，剂量300万～500万U，每日或隔日一次。

7. 自体造血干细胞移植：年轻患者，原发难治、复发或者并发淀粉样变者可考虑施行。

(二) 治疗中注意事项及预后

治疗的目的主要是改善生存质量，延长生存期。根据患者年龄、有无血细胞减少及其程度、对病情控制的紧迫性，以及是否考虑行造血干细胞移植等选择一线治疗方案。烷化剂和嘌呤核苷类药物能耗竭体内造血干细胞，对拟行造血干细胞移植患者，应限制其长期应用。部分患者经CD20单克隆抗体美罗华治疗后，血清IgM浓度和血黏度可出现一过性突然增加，可能与应用美罗华后单克隆淋巴细胞溶解，胞质中IgM释放入血液循环有关，其疗效评价时间应相对延长。脾切除无助于原发性巨球蛋白血症疾病本身的治疗，可作为明显脾脏肿大、脾脏疼痛或脾功能亢进的对症治疗。原发性巨球蛋白血症患者的中位生存期约为5年，骨髓抑制治疗获得完全缓解的患者中位生存期可达11年。有些患者可进展转化为高度恶性的淋巴瘤，预后较差。

## 七、病例介绍

患者，男性，67岁，因反复牙龈渗血1个月余、头昏乏力半个月收入院。患者入院1个月前在当地医院行“洁牙术”后牙龈出血，量不多但渗血不止，此后牙龈出血反复发作，当地医院诊断为“血小板减少性紫癜”，给予激素治疗，病情曾有所好转。半月前感头昏乏力，鼻腔出血4次，入院一周前觉双眼视物模糊。当地医院查骨髓象示：“三系”增生减低，淋巴细胞增多占75%，浆细胞易见，外周血“三系”减少，考虑“再生障碍性贫血”可能，为求进一步诊治入我院。体格检查：重度贫血貌，全身未见出血点，皮肤、巩膜无黄染，浅表淋巴结未及肿

大，心肺无异常，肝脾肋下触及边缘，神经系统体征阴性，双眼底可见视乳头周围和视网膜黄斑部大片状出血病灶，双下肢无凹陷性水肿。血常规：WBC $2.3\times10^9$/L，Hb 56 g/L，PLT $52\times10^9$/L，网织红细胞计数2%。血液生化示白蛋白 28.9 g/L，球蛋白 88.7 g/L，血沉 158 mm/h，肾功能正常。血清蛋白电泳示：γ-球蛋白41.0%，γ-球蛋白区出现单株峰，免疫球蛋白定量 IgM 47.8 g/L，IgG 5.5 g/L，IgA 0.4 g/L。肝炎标志物检查 HBsAg(－)，HBeAb(＋)，HBcAb(＋)。尿本-周蛋白阴性。全身骨骼X线检查未见明显异常。骨髓象：淋巴细胞增生明显活跃，占71.2%，以成熟的小淋巴细胞为主，浆细胞占10%，可见淋巴样浆细胞，粒、红及巨核"三系"细胞减少，成熟红细胞排列成缗线状。血液流变学示：高血黏症、红细胞聚集症倾向。

诊断：原发性巨球蛋白血症。以VP方案加α-2b干扰素300万U，3次/周，辅以复方丹参注射液等综合治疗，1个月后复查 IgM 12.7 g/L，血常规 WBC $3.0\times10^9$/L，RBC $2.45\times10^{12}$/L，Hb 72 g/L，PLT $71\times10^9$/L。

（黄崇媚　吕书晴）

# 第十七章　噬血组织细胞增生症

噬血组织细胞增生症(hemophagocytic syndrome,HPS),又称噬血细胞综合征或嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),是一组因遗传性或获得性免疫缺陷导致的以过度炎症反应为特征的疾病。其发病机制可能是各种病因刺激造成不可控制的T淋巴细胞活化,分泌大量细胞因子介导炎症反应,刺激和激活大量组织细胞增生并吞噬血细胞,抑制造血组细胞增殖而引起血细胞减少。HPS可分为两类,一类为原发性,为常染色体隐性遗传病;另一类为继发性,可由感染、肿瘤、免疫抑制剂等因素所致。多数患者随原发病的好转、控制,组织细胞增生逐渐消失。少数患者反应强烈,即使原发病非恶性,也可致死。

## 一、问诊要点

1. 起病情况,发病前病毒感染情况,发热的时间、热型(多为高热),皮疹、盗汗、体重减轻等表现。不同程度的贫血、出血倾向,中枢神经系统、肺、消化系统累及的表现。不同部位感染的表现。一般情况。

2. 病毒感染、肝炎、结缔组织病、淋巴系统肿瘤等病史。家族史。

## 二、查体要点

1. 黄疸,皮肤出血点、紫癜、瘀斑,鼻腔、牙龈、口腔黏膜出血灶。皮肤损害:以结节和肿块最为常见,并可伴有溃疡,儿童病例中较为多见。

2. 肝、脾、淋巴结肿大情况。

3. 其他各系统累及的体征:如中枢神经系统和肺部体征。

4. 原发病的体征。

## 三、辅助检查

(一)首选检查

1. 血常规:不同程度的全血细胞减少。血细胞减少与骨髓抑制及组织细胞吞噬血细胞有关。

2. 骨髓细胞学检查:增生活跃,组织细胞增生数量不一,大多数低于20%,其形态为成熟型,即正常组织细胞,也可呈淋巴样或单核样。常伴吞噬现象,主要吞噬成熟的红细胞,也可吞噬中性粒细胞、幼稚红细胞,但吞噬血小板少见。有时可出现少量异常组织细胞,甚至个别的多核巨细胞。晚期骨髓增生度减低。

3. 组织病理活检:淋巴结、肝等活检显示正常的组织结构存在,组织细胞增生,伴噬血现象。

(二)次选检查

1. 血液生化:可有低白蛋白血症、血脂升高,血清转氨酶、胆红素、乳酸脱氢酶、尿素氮、肌酐均可升高。

2. 凝血功能检查：可有纤维蛋白原下降等，严重者可伴 DIC。

3. 血浆炎性细胞因子水平和细胞免疫功能：可溶性 CD25（可溶性 IL－2 受体）等可升高，NK 细胞活性下降或缺乏。

4. 病毒标志物、自身免疫抗体、肿瘤标志物、铁蛋白。

5. 影像学：肺部影像学多有改变，如弥漫性或间质性浸润、散在的粟粒状及小结节阴影，或纵隔淋巴结肿大、胸腔积液等。腹部影像学检查可有肝脾、腹腔淋巴结肿大等。

## 四、诊断

患者符合以下两条任何一条时可诊断 HPS（组织细胞协会，2004 年修订）。

1. 分子生物学检查符合 HPS（例如存在 PRF 或 SAP 基因突变）。

2. 符合以下 8 条标准中的 5 条：

（1）发热超过 1 周，热峰＞38.5℃。

（2）脾大。

（3）“两系”或“三系”血细胞减少（血红蛋白＜90 g/L，血小板＜$100\times10^9$/L，中性粒细胞绝对值＜$1.0\times10^9$/L）。

（4）血三酰甘油升高（≥3 mmol/L）和（或）纤维蛋白原下降（＜1.5 g/L）。

（5）血清铁蛋白升高（≥500 μg/L）。

（6）血浆可溶性 CD25 升高（≥2 400 U/ml）。

（7）NK 细胞活性下降或缺乏。

（8）骨髓、脾、脑脊液或淋巴结发现噬血细胞现象，未见恶性肿瘤细胞。

## 五、鉴别诊断

1. 恶性组织细胞病：临床以高热、进行性全身衰竭，淋巴结、肝、脾进行性肿大为特点，还可有黄疸、出血、皮肤损害、多脏器损害表现并进行性加重。HPS 临床表现随原发病而异，一般程度上较恶性组织细胞病轻。HPS 中性粒细胞碱性磷酸酶积分常明显升高，恶性组织细胞病大多正常或降低。HPS 骨髓等组织中的组织细胞形态正常伴有明显的噬血现象，恶性组织细胞病浸润的组织细胞形态异常，噬血现象相对少见。多数 HPS 患者对糖皮质激素反应良好，而恶性组织细胞病对糖皮质激素反应不佳。

2. 继发性噬血组织细胞增生症不是一类独立的疾病，大多有原发病的表现，只是原发病的表现或隐匿或明显。因此主要在于原发病的诊断。因其临床表现危重且复杂，临床有时需与再生障碍性贫血（发热、感染、全血细胞减少）、胆道感染（发热、黄疸、肝脾肿大）、败血症（发热）、肺部感染（发热、肺部症状）、多发性浆膜炎（浆膜腔积液）等进行鉴别。

## 六、治疗

### （一）治疗原则和方法

治疗原则为积极治疗原发病，疗效通常不理想。

1. 病因治疗：继发性 HPS 应针对病因、原发病做相应治疗。如发现病原微生物，应及时应用有效的抗微生物治疗；如在应用免疫抑制剂时发生 HPS，则应停用免疫抑制剂。

2. 化学疗法常用药物包括长春新碱、依托泊苷、甲氨蝶呤和肾上腺皮质激素。

3. 免疫治疗：大剂量甲基泼尼龙冲击，大剂量丙种球蛋白、环孢素和抗胸腺细胞球蛋白。

4. 造血干细胞移植：适用于原发性 HPS、淋巴瘤相关性 HPS 等。

（二）治疗中注意事项及预后

总体上 HPS 预后差，病情凶险，中位生存期为 3 个月。临床上高度怀疑 HPS 时，不必完全拘泥于诊断标准，必要时可早期给予相应的治疗，以阻止病情发展至不可逆转的阶段。

## 七、病例介绍

患者，男性，31 岁，职员。因反复发热 2 月余入院。患者 2 个月前无明显诱因地自觉畏寒、发热，当时未测体温，伴头晕、乏力、盗汗、腰部酸痛，发热以午后、夜间为多，自服“布洛芬”后好转，无明显咳嗽、咳痰，无腹痛、腹泻，无尿频、尿痛，有轻度尿急。外院查风湿免疫指标正常，给予头孢类抗生素抗感染、保肝治疗无效。入院后查体：巩膜轻度黄染。全身浅表淋巴结未及肿大。胸骨无压痛，两肺呼吸音粗，未及明显干湿啰音。心率 90 次/分，律齐。全腹软，脾脏肋下未触及，肝脏肋下 4 cm，双肾无叩击痛，双下肢无水肿。血常规：WBC $1.92\times10^9$/L，中性粒细胞 48%，RBC $3.76\times10^{12}$/L，Hb 108 g/L，PLT $50\times10^9$/L；血液生化：总胆红素 46.1 μmol/L，直接胆红素 32 μmol/L，总蛋白 54 g/L，白蛋白 32 g/L，球蛋白 22 g/L，γ-谷氨酰转肽酶 693 U/L，丙氨酸氨基转移酶 530 U/L，天冬氨酸氨基转移酶 1 459 U/L，碱性磷酸酶1 567 U/L，乳酸脱氢酶8 693 U/L，总胆汁酸 112.5 μmol/L，三酰甘油 3.66 mmol/L，$\beta_2$ 微球蛋白 4.2 mg/L；凝血功能：D-二聚体＞16 μg/ml，纤维蛋白原 0.5 g/L，APTT 68.3 s(对照 33.0 s)，TT 30.1 s(对照 17.0 s)，PT 19.5 s；免疫球蛋白：IgM 0.29 g/L，IgG 5.7 g/L，IgA 0.80 g/L。骨髓细胞形态学：全片观察易见到吞有血小板、红细胞及粒细胞碎片的吞噬组织细胞，粒、红、巨“三系”增生伴噬血组织细胞增多骨髓象。骨髓组织免疫组化：MPO(部分+)，LAT（巨核细胞+）、Lyso（部分+）、CD61(巨核细胞+)、CD68（部分+）、CD7（少量+）、Ki-67(+)、GPC（部分+），结合形态学，诊断(骨髓)轻度增生骨髓象，以红系和粒系为主，未见肿瘤细胞。骨髓淋巴细胞 IgH 和 TCR 基因均未发现克隆性基因重排。PET-CT 检查：左上颌窦轻度炎症；脾肿大，全身骨骼 FDG 代谢弥漫性轻度增高，骨髓反应性增生可能性大。血沉 18 mm/H。肥达反应 H、O、A、B、C 均阴性。C 反应蛋白 22.5 mg/L，抗核抗体、抗 ENA 抗体、类风湿因子阴性。抗 HIV(－)，抗 HCV 抗体(－)，梅毒抗体(+)。血细菌、真菌培养阴性。T 淋巴细胞亚群：CD3 74.8%(59.4%～84.6%)，CD4/CD8 0.16%(0.9%～3.6%)，CD19 4.7%(6.4%～22.6%)，CD3/CD4 10.0%(28.5%～60.5%)，CD3/CD8 63.0%（11.1%～38.3%)，CD16＋56 20.6%(5.6%～30.9%)。脑脊液常规、生化未见异常。

诊断：噬血组织细胞增生症。在加强对症支持的同时，给予 COP（环磷酰胺、长春碱、皮质激素）、依托泊苷＋地塞米松等化疗，并口服环孢素 150 mg/d，间断依托泊苷巩固治疗，每于治疗后热退，间歇时体温反复。后患者病情持续加重，出现神志模糊、呼吸衰竭，家属放弃治疗。

（胡晓霞　吕书晴）

# 第十八章　朗格汉斯细胞组织细胞增生症

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(langerhans cell histiocytosis,LCH),原名组织细胞增生症X,是一组原因未明的组织细胞增生性疾病,朗格汉斯细胞增生是其病理学特点,但其临床表现、治疗反应及预后存在明显的差异。可见于任何年龄组,以儿童多见,中位年龄2～3岁,随着年龄增长,发病率降低。病变的严重程度和年龄密切相关,伴有多系统损害的LCH大多发生于2岁之前,随着年龄增长,病变范围缩小,病情较轻。临床上骨骼、皮肤、软组织病变最为多见,其次为肝、脾、淋巴结和肺,再次为下丘脑-垂体及中枢神经系统的其他部位。

## 一、问诊要点

1. 起病情况,发热、盗汗、体重减轻等症状,骨痛及骨质破坏缺损表现(颅骨、眼眶、乳突、上颌骨、椎体等扁骨为主),如突眼,肢体麻木、无力甚至截瘫,乳突炎、中耳炎、牙齿松动脱落等,中枢神经系统表现,如下丘脑-垂体病损引起的尿崩症。皮肤损害及其特点,软组织肿块(头颈部常见)。消化系统症状如黄疸、腹胀,脾功能亢进引起血细胞减少的表现;肺部受累表现如干咳、胸痛、气喘等,其他脏器功能不全表现。病情演变和发展,诊治经过,一般情况。

2. 感染、肿瘤、结缔组织病、疫苗接种、药物过敏史等。家族史。

## 二、查体要点

1. 皮肤黏膜表现:黄疸、水肿、斑丘疹、结节、肿块等,贫血、出血体征。

2. 骨质破坏、软组织肿块压迫体征;颅骨凹陷、突眼、乳突压痛、外耳道溢脓、牙齿畸形脱落、肢体感觉运动障碍等。

3. 淋巴结、肝、脾常为轻中度肿大,严重者可伴肝硬化、腹水。

4. 胸部体征:严重者可有肺气肿、气胸、皮下气肿体征。

## 三、辅助检查

(一)首选检查

病变部位活组织病理检查。普通病理学特点为分化较好的组织细胞增生,另外还可见到泡沫样细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和多核巨细胞,正常组织结构可破坏,但见不到分化较差的恶性组织细胞;慢性病变可见大量含有多脂质性的组织细胞和嗜酸细胞形成嗜酸性肉芽肿,中心可有出血、坏死。免疫组化染色CD1a阳性、S-100蛋白阳性、ATP酶阳性、α-D-甘露糖酶阳性、花生凝集素受体阳性。电镜检查可见朗格汉斯巨细胞,为胞体较大的单个核细胞,胞体不规则,胞浆中可见分散的形态如网球拍的细胞器(称Langerhans颗粒或Birbeck颗粒),核呈不规则扭曲状,核仁明显,多为1～3个。

(二)次选检查

1. 血象:可有轻至中度贫血,白细胞计数可增多或减少,血小板也可减少。

2. 骨髓象：多数正常，部分患者骨髓增生过度或低下，组织细胞通常不超过2%，仅约3%患者组织细胞轻度增高，形态基本正常，少数患者可见泡沫样组织细胞。

3. 血液生化：部分患者可有红细胞沉降率(ESR)增快、碱性磷酸酶(AKP)升高，肝肾功能异常等。

4. 免疫学检查：可有T抑制细胞和T辅助细胞减少，淋巴细胞转化功能降低。

5. 血气分析和肺功能：肺部受累严重患者可有低氧血症、肺功能下降。

6. 影像学检查：

(1) 骨骼。长骨和扁平骨皆可发生破坏，病变特征为溶骨性骨质破坏。扁平骨病灶为虫蚀样至巨大缺损，颅骨巨大缺损可呈地图样。脊椎多为椎体破坏，呈扁平椎，但椎间隙不变。长骨多为囊样缺损，无死骨形成。

(2) 胸部。肺部可有弥漫的网状或点网状阴影，尚可见局限或颗粒状阴影，严重病例可见肺气肿或蜂窝状肺囊肿、纵隔气肿、气胸或皮下气肿。

(3) 其他累及部位相应的影像学检查。

## 四、诊断

根据临床、实验室、影像学及普通病理学检查结果可初步诊断，在初步诊断基础上免疫组化染色S-100蛋白、ATP酶、α-D-甘露糖酶、花生凝集素受体中有两项或两项以上阳性可建立诊断，免疫组化染色CD1a阳性或电镜下发现Birbeck颗粒可确诊。

## 五、鉴别诊断

1. LCH临床表现多样，按累及部分不同需和以下疾病鉴别：弥漫性LCH常累及肝、脾、淋巴结，需要与结核、非霍奇金淋巴瘤、肝脏肿瘤以及其他少见病如脂类代谢病鉴别，病变部位的病理及免疫组化可明确诊断。骨骼累及需要与骨髓炎、骨肉瘤、骨转移癌等鉴别，LCH的骨骼破坏以溶骨性为主，少部分也有成骨性破坏。LCH累及肺部多表现为网状阴影，需要与肺结核鉴别。LCH累及中枢神经系统并不少见，临床可表现为尿崩症等，需与垂体瘤等鉴别，影像学检查可明确病变部位，但需要病理结果确诊。

2. 与其他类型的组织细胞增生症鉴别：反应性组织细胞增生症有严重感染、药物过敏、结缔组织病、疫苗接种后、肿瘤等原发病因，原发病控制后随之好转，病理检查正常组织无破坏，免疫组化可鉴别。恶性组织细胞病临床上以高热、进行性全身衰竭，淋巴结、肝、脾进行性肿大为特点，还可有黄疸、出血、皮肤损害、多脏器损害表现并进行性加重，骨髓细胞学及淋巴结、肝、脾等组织病理学检查示形态异常的组织细胞增生，恶性组织细胞的免疫表型为$CD45^+$、$CD68^+$($KP-1^+$)。噬血组织细胞增生症者可有高热、全血细胞减少，肝、脾、淋巴结肿大等表现，骨髓中组织细胞增多，形态正常，吞噬血细胞现象明显，中性粒细胞碱性磷酸酶积分升高。原发性为常染色体隐性遗传病，继发性为感染、肿瘤、免疫抑制剂等因素所致，多数患者对糖皮质激素反应良好。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

根据年龄、病变范围及重要脏器功能损害情况，选择个体化治疗方案。

1. 病灶清除术：孤立性骨、淋巴结或皮肤病变，首选病灶清除术，也可在术后再加用局部放疗。大多能根治，复发率低。

2. 放射治疗：放疗的适应证为局限性病灶、病变累及或压迫重要脏器且难以手术清除者。总量 600～1 000 cGy，18 岁以上者放疗后易复发，剂量宜加大至1 500～2 000 cGy。

3. 化学治疗：适应证为多脏器、多部位累及患者。常用含有长春新碱、环磷酰胺、肾上腺皮质激素、依托泊苷等药物的联合方案治疗，也可单药治疗。

4. 免疫治疗：有报道环孢素 A、干扰素等治疗有效。

（二）治疗中注意事项及预后

多系统累及 LCH 多发生在 2 岁以内，病死率较高。成人以单个部位受累为主，预后明显优于婴幼儿。注意放化疗的不良反应，从严掌握适应证。

## 七、病例介绍

患者，女性，28 岁，自由职业。因间断性上腹痛 3 月余就诊。患者 3 个月前无明显诱因出现左上腹痛，腹痛多于进食后 10～30 分钟开始发作，持续 2～3 小时可缓解，可放射至背部，无恶心、呕吐、反酸、嗳气，无呕血、黑便，无腹胀、腹泻，无畏寒、发热等，外院查 AKP 381 U/L，ESR 74 mm/h，C 反应蛋白 104.3 mg/L，风湿免疫指标正常。腹部 B 超示肝脏回声改变原因待查，肝外胆管、胆囊、胰腺未见异常；肝脏 CT 提示肝脏弥漫性占位性病变，考虑小部分为囊肿，大部分性质待定，不除外转移瘤；肝脏 MRI 示肝脏形态饱满，肝实质内弥漫性细点状、小结节及小囊状异常信号，考虑炎性改变；肝脏 MRCP 示肝实质见大小不等、弥漫分布的类圆形结节状异常信号灶，肝门区见一软组织团，与胰头关系密切；胸片、胃镜、胶囊内镜、结肠镜未见异常。给予抗感染、抑酸、护胃、解痉止痛等治疗，腹痛无明显缓解，程度逐渐加重，持续时间逐渐延长。查体：心肺未见明显异常，腹平坦，无腹壁静脉曲张，腹部柔软，左上腹压痛，无反跳痛，腹部无包块。肝脾肋下未及，Murphy 征阴性，肾区无叩击痛，无移动性浊音。肠鸣音未见异常。血常规：WBC $9.7\times10^9$/L，Hb 100 g/L，PLT $279\times10^9$/L；血液生化 AKP 445 U/L，γ－GT 501 U/L，LDH 161 U/L，$\beta_2$ 微球蛋白 1.9 mg/L；免疫球蛋白正常；骨髓细胞形态学检查未见异常。B 超引导下肝脏活检穿刺 HE 染色镜检：局部见肿瘤细胞弥漫分布，细胞梭形或卵圆形，可见核沟，间质中较多嗜酸性粒细胞，少量中性粒细胞、淋巴细胞浸润。免疫组化标记：CAM5.2（肝细胞＋）、HPC（肝细胞＋）、CD1a（＋）、S－100（＋）、LCA（间质＋）、Ki－67（少＋）、CD20（－）、CD3（－）、CD21（－）、CD30（－）、CD34（－）、CD35（－）、FDC（－），结合形态学，提示（肝）朗格汉斯细胞组织细胞增生。

诊断：朗格汉斯细胞组织细胞增生症。给予 VP＋ET 方案（VCR 2 mg d1；Pred 60 mg d1～d5；VP－16 250 mg d1；6－MP 100 mg d1～d14）治疗 12 次后，复查肝脏 MRI，提示病理性损害消失；肝功恢复正常。

（胡晓霞　吕书晴）

# 第十九章　Castleman 病

Castleman 病(Castleman's disease,CD)又称血管滤泡性淋巴结增生症,是一种较少见的淋巴结增生性疾病。由于本病淋巴结肿大常十分明显,有时直径达 10 cm 以上,故又名巨大淋巴结增生。人疱疹病毒 8(HHV-8)感染可能与本病有关,IL-6 可能在 CD 的发病中扮演了主要的角色。其病理特征为淋巴滤泡、血管及浆细胞呈不同程度的增生,可分为透明血管型、浆细胞型和混合型。临床上分为局灶型和多中心型,局灶型表现为单个区域淋巴结肿大,最常见于纵隔,也可见于腹膜后、腋窝、腹股沟,偶见于肺、口腔、咽喉等结外区域;多中心型累及一个以上淋巴结区,常伴全身症状和多系统损害。部分病例可转变为恶性淋巴瘤、树突状细胞肿瘤、多发性骨髓瘤等。

## 一、问诊要点

1. 起病情况,淋巴结肿大的出现时间、部位、大小、发展过程,乏力、纳差、发热、盗汗、体重变化等,全身各系统症状及出现的时间及演变过程等。

2. 病毒感染、自身免疫性疾病和肿瘤性疾病史,家族中有无类似患者。

## 二、查体要点

1. 贫血体征、黄疸体征,皮疹、天疱疮、皮肤硬化、水肿等,口腔、咽喉部位有无异常。

2. 全身各部位浅表淋巴结、肝、脾的肿大情况。

3. 心、肺、肾等脏器功能不全体征。

4. 关节、肌肉、神经系统的体征。

## 三、辅助检查

(一)首选检查

1. 组织病理活检:病变可累及身体任何部位的淋巴结,偶可累及结外组织。病理上 70%～90%为透明血管型,浆细胞型少见,占 10%～30%,少部分为兼具两者特点的混合型。透明血管型,以发育异常的滤泡、滤泡间区大量小血管增生和淋巴窦消失为特点;发育异常的滤泡可见外套层淋巴细胞呈同心圆样围绕生发中心排列,显示出洋葱皮样外观;透明变性的血管可穿过外套层进入生发中心;发育异常的滤泡树突状细胞网络可扩增至滤泡间区;套区淋巴细胞以 $CD20^+$ 为主。浆细胞型淋巴结结构存在,淋巴滤泡明显增生,但小血管穿入及滤泡周围的淋巴细胞增生远不及透明血管型明显,一般无典型的洋葱皮样结构,滤泡间大量浆细胞增生,生发中心和套区可有大量浆母细胞(免疫母细胞)增生。

2. 血常规:轻至中度正细胞正色素性贫血,也可表现为典型的慢性病性贫血,部分病例有白细胞减少,少部分患者可合并免疫性血小板减少性紫癜或血栓性血小板减少性紫癜,出现血小板减少。

3. 骨髓细胞学检查:部分患者浆细胞升高,形态基本正常。

4. 血液生化：肝功能可异常，血清转氨酶及胆红素升高，低白蛋白血症，少数患者肾功能受累，血清肌酐升高。

5. 尿常规：尿蛋白可轻度升高，如伴发肾病综合征，则出现大量尿蛋白。

（二）次选检查

1. 免疫学检查：血清免疫球蛋白呈多克隆升高较为常见，少数血清出现单克隆球蛋白，红细胞沉降率（血沉）也相应增快。部分患者合并自身免疫性疾病，抗核抗体、类风湿因子、Coombs试验等阳性。

2. 疱疹病毒、HIV等病毒标志物、肿瘤标志物筛查。

3. 根据临床表现选择X线、CT、B超、胃肠镜及心电图等检查，明确有无深部淋巴结肿大、结外侵犯、脏器肿大、其他肿瘤等。

## 四、诊断

CD的临床表现无特异性，确诊必须有病理学证据，结合临床表现及病理，做出分型诊断。

## 五、鉴别诊断

1. 淋巴瘤：主要表现为无痛性、进行性淋巴结肿大，可有持续或周期性发热、全身瘙痒、盗汗、消瘦等表现。最主要的鉴别依据是病理活检。

2. 血管免疫母细胞淋巴结病：是一种非肿瘤性免疫功能异常的淋巴组织增生性疾病，可转变为淋巴瘤，临床上多见于女性，表现为发热、乏力、盗汗，淋巴结、肝、脾肿大，可有皮疹及皮肤瘙痒，白细胞增高，血沉增快，多克隆免疫球蛋白升高，自身抗体阳性，免疫性溶血性贫血和血小板减少等，激素可改善症状。组织活检可鉴别，淋巴结病理表现为淋巴结破坏，免疫母细胞、浆细胞增生；小血管呈树枝样增生；细胞间和小血管壁周围有大量无定形、嗜酸性物质沉积。

3. 原发性巨球蛋白血症：该病主要为淋巴样浆细胞增生分泌大量单克隆巨球蛋白，并广泛浸润骨髓及髓外脏器。血清中出现大量单克隆IgM，无骨骼破坏，无肾损害，临床上有肝、脾、淋巴结肿大，约50%伴高血黏症。

4. 多发性骨髓瘤：骨髓内增生的异常浆细胞浸润骨骼和软组织引起一系列器官功能障碍，异常浆细胞分泌大量单克隆球蛋白或轻链，临床表现为骨痛、贫血、肾功能损害及免疫功能异常、高钙血症、溶骨性损害及病理性骨折等。行骨髓穿刺、全身骨骼检查、免疫固定电泳等检查可鉴别。

## 六、治疗

（一）治疗原则和方法

根据临床分型和病理类型选择治疗方案。

1. 手术：局灶型CD手术切除后，绝大多数患者可长期存活，如伴发全身症状，在病变的淋巴结切除后也可迅速消失。多中心型CD，如病变仅侵及少数几个部位者，也可手术切除，术后加用化疗或放疗。

2. 放疗：局灶型CD手术不能切除者可行放疗。

3. 糖皮质激素：能迅速缓解 CD 临床症状，尤其是改善淋巴结肿大和纠正实验室检查异常，但是作用短暂，减量或中断治疗后可反复，持续缓解者少见。

4. 化疗：多中心型 CD 大多具有侵袭性，目前推荐多药联合化疗，但尚无统一化疗方案，常根据疾病侵袭程度进行选择。联合化疗方案如 CVP（环磷酰胺＋长春新碱＋泼尼松）或 CHOP(环磷酰胺＋阿霉素＋长春新碱＋泼尼松)效果较为明显，浆细胞型可采用 TD 或 VTD(沙利度胺＋地塞米松或硼替佐米＋沙利度胺＋地塞米松)等多发性骨髓瘤的化疗方案。

5. 靶向治疗药物：

(1) 抗 CD20 的单克隆抗体利妥昔单抗。可单用或联合化疗。

(2) IL－6(R)单抗。抗人 IL－6R 的人源化单克隆抗体，已批准用于 CD 的治疗。抗 IL－6 的嵌合抗体的临床试验报道疗效显著。IL－6(R)单抗的不良反应轻微，可诱导高脂血症，需监测血脂。停药后复发，可延长给药间隔或激素替换治疗。

(3) 沙利度胺、雷那度胺。通过抑制新生血管形成、免疫调节而起作用。

(4) 蛋白酶体抑制剂硼替佐米。可抑制 IL－6 自分泌，同时也可降低前炎症因子水平。

6. 自体造血干细胞移植：对治疗后仍进展的多中心型 CD 可考虑采用。

(二) 治疗中注意事项和预后

长期使用激素可增加严重感染的风险，因此，只有当最终治疗方案尚未确定或延迟时，方可单独使用激素。局灶型预后较好，而多中心型，预后较差，易恶变转化，需密切随访。

## 七、病例介绍

患者，男性，52 岁，因淋巴结肿大 15 年，发现球蛋白增高、乏力 2 年余，加重 2 个月，黄疸 1 周入院。患者自 15 年前始出现右颈部淋巴结无痛性缓慢肿大，行淋巴结活检病理示“淋巴结良性病变”。5 年前再次行“右颈部肿物切除术”，术后病理示“淋巴结反应性增生”。3 年前开始出现右下肢冷痛，2 年前出现乏力，右足趾趾溃疡，CT 检查示后腹膜、双侧腹股沟区多发淋巴结肿大，部分融合，双侧股动脉起始段狭窄，右侧腘动脉及以下小腿动脉闭塞，右侧胫前动脉、腓动脉闭塞，右胫后动脉部分闭塞；肝功能示球蛋白 63 g/L，免疫球蛋白定量示 IgG 48.2 g/L。在血管外科诊断为“双下肢血栓闭塞性脉管炎”，先后行“右下肢经皮腔内血管成型术”、“右足 2、3、4、5 跖骨截骨术”、“右小腿中上 1/3 截肢术”。2 个月前劳累后出现咳嗽、咳白痰、乏力加重，服用“镇咳药物”一月疗效不佳，查血常规示 WBC $5.2\times10^9$/L，中性粒细胞 58.8%，淋巴细胞 15%，嗜酸性粒细胞 21.2%，Hb 107 g/L，PLT $235\times10^9$/L；肝功能示球蛋白 78.7 g/L；血 IgG 81.9 g/L；骨髓细胞学检查示嗜酸性粒细胞增多(13%)及浆细胞增多(4.5%)骨髓象。经抗感染治疗后咳嗽、咳痰好转。1 周前发现尿色深黄，皮肤巩膜黄染，为进一步诊治收入院。入院查体：轻度贫血貌，全身皮肤及巩膜黄染，右颈部可见一长约10 cm的手术瘢痕，双侧颈部、腋窝、腹股沟可扪及肿大淋巴结，最大约 2 cm×3 cm。心肺无异常体征。腹膨隆，腹壁静脉无曲张，无压痛及反跳痛，肝大平脐，质韧，无压痛，表面尚光滑，脾脏肋下未触及。关节无红肿，右下肢截肢，左下肢无水肿。入院后辅助检查：血常规示 WBC $7.4\times10^9$/L，中性粒细胞 46.1 %，淋巴细胞 13.8 %，嗜酸性粒细胞 38.5%，Hb 92 g/L，网织红细胞 2.44%，PLT $225\times10^9$/L；血沉＞140 mm/h；肝功能示总胆红素 111.1 μmol/L，结合胆红素 84.5 μmol/L，球蛋白 110 g/L，白蛋白 22.8 g/L，丙氨酸氨基转

移酶67 U/L，天冬氨酸氨基转移酶 114 U/L，碱性磷酸酶 550 U/L，γ-谷氨酰转肽酶 149 U/L；肾功能电解质正常；出凝血检查示凝血酶原时间 16.5 s(对照 13.2 s)、部分凝血活酶时间 50.1 s(对照 33.0 s)、凝血酶时间 23.7 s(对照 17.0 s)，纤维蛋白原正常；血 IgG 94.70 g/L，IgA 0.59 g/L，IgM 1.08 g/L，血 $\beta_2$ 微球蛋白 15.1 mg/L；乙肝表面抗体弱阳性，甲、丙、丁、戊型肝炎标志物阴性，抗 HIV(1+2)抗体阴性，梅毒抗体阴性；肿瘤标志物：AFP、CEA、CA125、CA153、CA242、SCC 鳞癌相关抗原正常；抗核抗体阴性，抗 ds-DNA 77.5 IU/ml，抗 ss-DNA>200 RU/ml，抗心磷脂抗体 20.9 μg/ml，抗中性粒细胞胞浆抗体、抗线粒体抗体、抗平滑肌抗体等阴性，抗"O"、C 反应蛋白正常，补体 C3 0.59 g/L，补体 C4 0.13 g/L，Coombs 试验直接法阳性；血、尿免疫固定电泳未见 M-蛋白；尿常规示蛋白 0.25 g/L，尿胆原68 μmol/L，胆红素 100 μmol/L。X 线检查头颅、颈椎、胸椎、腰椎、肋骨、骨盆未见明显骨质破坏；心电图正常；腹部 B 超示肝脏增大，脾肾未见异常，双侧颈部、腋窝、腹股沟及腹膜后淋巴结肿大，最大 3.1 cm×0.9 cm。胸部 CT 增强示纵隔和双侧腋窝多发淋巴结肿大，上腹部 CT 增强示肝脏弥漫性肿大，腹膜后淋巴结肿大。血管彩超示门静脉、肝静脉管径正常，血流方向及速度未见异常；骨髓细胞染色体核型分析：46，XY，FISH 检测血小板衍生的生长因子受体 α 和 β、成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)、免疫球蛋白重链(IgH)、视网膜母细胞瘤基因(RB1)重排阴性，p53 基因缺失检测阳性。右侧颈部淋巴结活检病理示淋巴滤泡增生，但淋巴结结构基本存在，滤泡内有透明变性的血管穿入，滤泡周围由多层环心排列的淋巴细胞，滤泡间见较多成熟浆细胞浸润，并见少量嗜酸性粒细胞，部分区域可见较多各种转化的淋巴细胞及免疫母细胞，可见大的转化淋巴细胞，核分裂象易见，提示淋巴结反应性增生伴不典型增生，Castleman 病可能。免疫组化：CD20(滤泡为主+)，CD138(部分+)，PCM(少部分+)，CD15(少数+)，CD79a(滤泡为主+)，MUM1(部分+)，CD5(少部分+)，CD30(部分+)，Pax-5(滤泡为主+)，FDC(生发中心+)，EMA(-)，CD3(部分+)，κ(-)，λ(部分+)，Bcl-2(滤泡间+)，Ki-67(++)，CD7(部分+)。

病理结合临床诊断为 Castleman 病多中心型。经 CHOP 方案化疗 2 疗程，肝功能正常，球蛋白下降，肝脏回缩，淋巴结明显缩小，达到部分缓解。

(吕书晴)

# 第二十章　传染性单核细胞增多症

传染性单核细胞增多症是一种由 EB 病毒感染所致的良性淋巴细胞增生性疾病，常具自限性。临床上表现为发热、咽痛、淋巴结肝脾肿大、外周血淋巴细胞增高，并出现异型淋巴细胞，嗜异性凝集试验阳性，血清抗 EB 病毒抗体阳性。本病多散发，一年四季均可发病。多见于 15～30 岁青年人，35 岁以上患者少见。病毒携带者和患者是本病的传染源。经口密切接触为主要传播途径，也可经飞沫和输血传播。一次得病后可获持久的免疫力，再次发病不常见。

## 一、问诊要点

1. 起病情况，头痛、头昏、畏寒、肌肉酸痛、鼻塞、食欲缺乏等前驱症状。有无发热及热型；皮疹、淋巴结肿大情况；咽痛、咳嗽、咳痰、胸痛、气促、心慌、胸闷等呼吸循环系统表现；恶心、呕吐、腹痛、腹泻、黄疸等消化系统表现；脑炎、脑膜炎、外周神经炎等神经系统累及相关表现。病情演变、诊治经过及一般情况。

2. 免疫缺陷和肿瘤疾病史，近期上呼吸道感染病史。流行病接触史。家族史。

## 二、查体要点

1. 淋巴结肿大：以颈部淋巴结最为常见，无压痛、粘连、化脓。淋巴结肿大通常第 1 周就出现，3 周内肿大淋巴结可逐渐消退。腋下、腹股沟淋巴结也可肿大。肠系膜淋巴结肿大可引起腹部压痛。

2. 咽峡炎：有咽部充血，扁桃体可肿大，少数有溃疡或假膜形成。软、硬腭交界处可见针尖样出血点。

3. 肝脾肿大：脾脏多在肋缘下 2～3 cm，肝脏肿大多在 2 cm 以内，可伴黄疸。

4. 皮疹：为多形性皮疹，有斑丘疹、猩红热样皮疹、结节性红斑、荨麻疹等。常在起病后 1～2 周内出现，经 3～7 日消退，不留痕迹。

5. 心肺体征：部分患者可合并肺炎、胸腔积液，有肺部干、湿啰音，呼吸音减弱，叩诊浊音等。并发心肌炎、心包炎者可有心律失常、心音遥远、心界扩大等。

6. 神经系统体征：神志改变、脑膜刺激征、肢体运动感觉障碍等。

7. 其他：并发肾炎时可有水肿，部分患者可有腮腺肿大，合并免疫性血小板减少性紫癜可有皮肤黏膜出血点、瘀斑等。

## 三、辅助检查

（一）首选检查

1. 血常规：疾病初期白细胞计数正常，发病后 10～12 日白细胞计数常升高，也可表现为白细胞减少，一般第 3 周恢复正常。出现异型淋巴细胞，占外周血有核细胞数的比例可达 10%～30%。血小板计数可正常或减少。

2. 骨髓细胞学检查：骨髓中可见中性粒细胞核左移，网状细胞可能增生，并有异型淋巴细胞出现。

3. 血清嗜异性凝集试验：患者血清中常含有 IgM 嗜异性抗体，可与绵羊红细胞或马红细胞凝集。效价 1∶50 以上均有临床价值，一般认为效价在 1∶80 以上具有诊断价值。若逐周测定效价上升 4 倍以上，意义更大。

4. EB 病毒抗体测定：人体受 EB 病毒感染后，可以产生多种抗体，临床上可用于判断疾病的不同时期。

（二）次选检查

1. 血液生化：部分患者肝功能轻至中度异常，主要表现为转氨酶的升高。

2. 尿常规：部分患者出现蛋白尿，有时尿中有红、白细胞。

3. 淀粉酶：少数患者并发急性胰腺炎，血、尿淀粉酶升高。

4. 脑脊液：有中枢神经系统症状者可行腰穿脑脊液检查。

5. 咽拭子培养、血培养，其他病毒标志物检查。

6. 腹部 B 超、胸片、心电图、心脏彩超等：可有肝、脾、腹腔淋巴结肿大，部分严重患者可有肺炎及胸腔、心包、腹腔积液。

## 四、诊断

1. 临床表现：

（1）发热。热型不定，持续 1～4 周或更长时间后骤退或渐退。

（2）咽峡炎。有咽痛、咽部充血。

（3）淋巴结肿大。常见，全身淋巴结均可累及，颈后三角区最常受累。

（4）肝脾肿大。30%～60%病例有肝大，多数伴有肝功能受损。24%～65%患者有脾大。

（5）皮疹。10%～20%病例有皮疹，多为斑疹或丘疹。

2. 实验室检查：

（1）血常规。病程中不同阶段白细胞计数可增多，正常或减少。淋巴细胞比例增高，异型淋巴细胞超过 10%。

（2）嗜异性凝集试验。阳性率第 1 周为 40%，第 2～3 周为 60%～80%，恢复期下降，体内持续时间为 2～5 个月。

（3）抗 EB 病毒抗体。抗病毒壳抗原（VCA）VCA－IgM 抗体出现早，阳性率高，是急性期重要的诊断指标，但持续时间仅为 4～8 周。VCA－IgG 阳性出现在临床症状开始时并持续终身。病程后期可检测抗早期抗原（EA－D，EA－R）抗体、抗 EB 核抗原（EBNA）。

具备第一项中任何三条，第二项中任何二条，并除外其他原因引起的异型淋巴细胞增多，可确立诊断。

## 五、鉴别诊断

1. 传染性单核细胞增多综合征：见于其他病毒（巨细胞病毒、风疹病毒、人体免疫缺陷病毒、单纯疱疹病毒、腺病毒、肝炎病毒等）感染，某些细菌、原虫等感染以及某些药物引起，外周血中出现异型淋巴细胞，但血清嗜异性凝集试验及 EB 病毒抗体阴性。

2. 细菌性扁桃体炎、肺炎等：外周血白细胞计数增多，以中性粒细胞为主，可见中毒性颗粒。血清嗜异性凝集试验及EB病毒抗体阴性。

3. 伤寒、结核、猩红热、白喉等：依据各种培养和血清免疫试验等，一般不难鉴别。

4. 急性淋巴细胞性白血病：可有相似的发热，淋巴结、肝、脾肿大，白细胞计数升高，淋巴细胞比例增高，但多同时有贫血、出血表现，外周血出现原始、幼稚淋巴细胞，多有胸骨压痛，骨髓原始、幼稚淋巴细胞占20%以上。

## 六、治疗

（一）治疗原则和方法

目前认为该病无特殊治疗，以对症支持治疗为主，严重病例可酌情应用糖皮质激素和抗病毒药物。

1. 对症支持治疗：急性期特别是有重要脏器受累或并发症时应卧床休息。高热时补液，必要时予保肝药物，有颅内高压表现时予甘露醇等脱水。抗生素对本病无效，仅继发细菌感染时选用，多采用青霉素类，疗程7～10日。

2. 糖皮质激素：应用指征是咽部及喉头有严重病变或水肿者，可使炎症迅速消退。也可应用于有中枢神经系统并发症、心肌炎、心包炎、血小板减少性紫癜等患者。

3. 免疫缺陷患者、慢性EB病毒感染者、严重病例可应用抗病毒药物。如阿昔洛韦0.2 g，口服，5次/d。

（二）治疗中注意事项及预后

继发细菌感染可应用抗生素，但约95%患者通常在给予氨苄西林后1周或停药后发生皮疹，可能与本病的免疫异常有关，故在本病中不宜使用氨苄西林。警惕少数患者有发生脾破裂的可能，应及时输血、补液和脾切除。本病预后良好，病程一般2～4周，部分患者病程迁延数月至数年，注意随访监测。传染性单核细胞增多症虽传染性不强，但流行时应将患者隔离，病后6个月内不应献血。

## 七、病例介绍

患儿，女性，3岁。因发热3天入院。患儿3天前出现发热，体温39℃，不伴畏寒、寒战，伴流清涕，无咳嗽、咳痰，无呕吐、腹泻，无结膜出血，无手指、足趾硬肿、脱皮，无头痛、头晕。门诊查血常规：WBC $16.83\times10^9$/L，中性粒细胞46%，淋巴细胞50%，Hb 138 g/L，PLT $118\times10^9$/L，给予“头孢西丁”治疗2天。患儿仍反复发热，服用退热药物后体温降至正常，6～8小时后体温反复。查体：神清，精神反应尚可，无皮疹。颈部可触及散在绿豆大小淋巴结，质软，无压痛，活动可。口唇无皲裂，无杨梅舌，咽红，双侧扁桃体Ⅰ度肿大，可见少许白色渗出。呼吸平稳，两肺呼吸音粗，未及明显干湿啰音。心率112次/分，心音有力，律齐，未闻及病理性杂音。腹软，肝、脾肋下未触及。四肢活动自如，指端无硬肿，无脱皮，双下肢无水肿。血常规：WBC $17.67\times10^9$/L，中性粒细胞20%，淋巴细胞64%，Hb 131 g/L，PLT $147\times10^9$/L，异型淋巴细胞10%。血液生化：总胆红素4.0 μmol/L，直接胆红素1.7 μmol/L，白蛋白34 g/L，丙氨酸氨基转移酶131 U/L，天冬氨酸氨基转移酶122 U/L，肌酸磷酸激酶55 U/L，肌酸磷酸激酶MB 38 U/L，肾功电解质正常。抗“O”＜25.0 Todd。CMV－IgG阴性、CMV－IgM阴性，柯萨奇病毒抗体IgM阴性、柯萨奇病毒抗原阴性、EB病

毒 IgM 抗体阳性。B 超示双侧颈部多发淋巴结肿大，肠系膜淋巴结肿大，双侧腋窝、腹股沟可见淋巴结，双侧输尿管无扩张，肝脏、胰腺、脾脏、肾脏未见异常；骨髓穿刺涂片示以粒、巨系为主增生明显活跃骨髓象，外周血片可见 20%异型淋巴细胞。心电图：窦性心动过速，左后束支传导阻滞。

诊断：传染性单核细胞增多症。给予抗病毒、保肝、营养心肌、调节免疫等治疗后，复查肝功能、心肌酶谱较前明显好转，外周血血常规正常。

（胡晓霞　吕书晴）

# 第二十一章　脾功能亢进

脾功能亢进(hypersplenism)简称脾亢，是一组综合征，以脾脏肿大，一系或多系外周血造血细胞减少，骨髓代偿性增生，脾切除后血象基本恢复正常为主要特点。根据其病因可以分为原发性和继发性。原发性脾亢病因不明，较少见；引起继发性脾亢的因素主要有感染、充血性脾肿大、免疫性疾病、造血系统疾病和原发于脾脏的疾病。

## 一、问诊要点

1. 起病急缓和时间，脾脏肿大引起的腹部不适、腹胀、纳差等表现，巨脾引起脾梗死或脾周围炎时可有左上腹和(或)左下胸剧痛；血小板减少导致的皮肤瘀点、瘀斑、鼻衄、牙龈渗血等；白细胞减少、贫血的相应临床表现。其他原发病的表现。

2. 肝脏疾病、自身免疫性疾病；感染等病史；特殊药物应用史，如红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子等。家族遗传病史。

## 二、查体要点

1. 不同程度的脾肿大。

2. 肝脏、淋巴结因原发病的不同可肿大或不肿大。

3. 贫血体征，皮肤出血点、紫癜、瘀斑，鼻腔、牙龈、口腔黏膜出血灶。

4. 原发病的体征，如合并肝脏疾病的患者可出现肝性面容、黄疸等；遗传性球形红细胞增多症，可出现贫血、黄疸等体征。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：一般表现为外周血一系或多系造血细胞减少，以血小板和(或)白细胞减少多见，部分患者可表现为全血细胞减少。贫血通常在晚期出现，多为正细胞正色素性贫血，网织红细胞比例轻度升高。

2. 骨髓细胞学检查：增生活跃或明显活跃。如伴有血液系统疾病，如白血病、骨髓纤维化、遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、地中海贫血、镰状细胞贫血等，骨髓检查可提示诊断。

3. 腹部B超、腹部CT和MRI：影像学检查可明确脾肿大程度，有无结节、囊肿、脾梗塞、脾周围炎等，部分患者存在副脾。还可明确有无肝脏病变，是否存在门静脉高压等。

(二) 次选检查

1. 肝功能：合并肝脏疾病患者，可出现氨基转移酶、碱性磷酸酶、γ-GT等酶学变化；必要时可进一步筛查肝炎病毒。合并红细胞疾病患者，可出现黄疸指数升高。

2. 抗核抗体等自身免疫指标：合并自身免疫性疾病患者可出现自身免疫指标异常。

3. 血红蛋白电泳、红细胞渗透脆性实验：对于贫血、脾大，怀疑红细胞疾病患者，可明确

病因。

4. 放射性核素检查：$^{51}Cr$ 标记的红细胞或血小板注入体内后行体表放射性测定，脾区体表放射性为肝区的 2～3 倍。

## 四、诊断

1. 脾肿大：脾肿大程度不一，除依赖体检测量外，还可借助 B 超、CT 或 MRI 确定。

2. 外周血细胞减少：白细胞、血小板或红细胞一系或多系减少。

3. 骨髓造血细胞增生活跃或明显活跃，部分可出现轻度成熟障碍。

4. 脾切除后可使外周血象接近或恢复正常。

5. 有受累血细胞系转换率增加的证据，如外周血网织红细胞增多，白细胞分类中中性粒杆状核比例增多，或出现大血小板。放射性核素标记测定外周血中成熟红细胞的半衰期缩短，同时脾/肝放射性比率增加(>2)。

其中前四条更重要。

## 五、鉴别诊断

1. 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)：外周血可出现“三系”减少，但有反复发作的血红蛋白尿、血栓形成等表现，骨髓增生减低。流式细胞术红细胞、白细胞表面 CD55 和 CD59 表达水平下降，酸溶血试验、糖水试验及尿含铁血黄素试验均为阳性。

2. 骨髓增生异常综合征(MDS)：患者可以表现为全血细胞减少，骨髓大多增生活跃，但可见“一系”以上病态造血，常出现特征性染色体异常。

3. 骨髓纤维化：可以出现全血细胞减少，查体存在肝脾肿大，但血涂片可见泪滴形红细胞，骨髓干抽，活检可见网状纤维增生。

4. 急性白血病：少数白血病可表现为全血细胞减少，骨髓增生活跃或减低，但骨髓中原始细胞>20%。

5. 恶性组织细胞病：本病可表现为全血细胞减少，高热、黄疸和肝脾肿大。病情迅速恶化，骨髓可见异常组织细胞或红细胞吞噬现象。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

继发性脾亢首先应治疗原发病。原发病控制后，脾脏大小和外周血血细胞减少得到控制。对于原发病治疗效果不佳的患者，切脾是主要治疗手段。

脾切除的适应证：①巨脾，压迫症状明显，内科保守治疗效果不佳；②严重贫血，特别是溶血性贫血，内科保守治疗效果不佳；③白细胞极度减少伴有反复感染，内科保守治疗效果不佳；④血小板严重降低，伴出血倾向；⑤门静脉血栓形成；⑥原发性脾亢。

### (二) 治疗中注意事项及预后

脾功能亢进大多为继发性，应在明确病因的前提下进行治疗。脾切除也会带来以下并发症：脾肿大时间较长，巨脾因和周围组织粘连严重，术中易损伤，导致粘连性肠梗阻、膈下脓肿等；脾脏是单核-巨噬细胞系统的重要组成部分，切脾后 IgG 产生也会下降，易发生血源性感染，且感染不易控制，尤其是带荚膜的细菌感染，如肺炎双球菌、脑膜炎奈瑟球菌。儿童

期切脾后需接种疫苗，预防可能发生的严重感染。术后血小板往往快速上升，超过正常值，易形成血栓。可短期使用阿司匹林等抗血小板凝集药物，检测出凝血指标。部分患者遗留副脾，术后血细胞恢复正常后可再度减少，需要再次手术。

## 七、病例介绍

患者，女性，66岁。因上腹部不适3年余，乏力1个月就诊。3年前发现肝功能异常、脾大，无头晕、乏力、心悸、气促、鼻衄、齿龈渗血、血尿、黑便等，1个月前觉乏力，在外院查血常规示“三系”减少，为进一步诊治来我院。查体：全身皮肤黏膜未见黄染、皮疹和出血点，无明显肝掌、蜘蛛痣。全身浅表淋巴结未及肿大，胸骨无压痛。全腹软，无压痛及反跳痛，肝脏肋下未触及，脾脏肋下3 cm，质韧，移动性浊音阴性，双下肢无水肿。患者30年前曾患血吸虫病，治愈。无毒物及放射线接触史，家族中无类似患者。血常规示WBC $1.33\times10^9$/L，中性粒细胞40.7%，淋巴细胞49.1%，Hb 103 g/L，MCV 92.3 fl，MCH 29.5 pg，MCHC 320 g/L，网织红细胞计数1.8%，PLT $36\times10^9$/L；丙氨酸氨基转移酶19.8 U/L，天冬氨酸氨基转移酶32.2 U/L，碱性磷酸酶150.1 U/L，总胆汁酸35.7 μmol/L，总胆红素24.8 μmol/L，直接胆红素8.6 μmol/L，间接胆红素16.2 μmol/L，白蛋白37 g/L，球蛋白21.7 g/L，前白蛋白97 mg/L。乙肝、丙肝标志物阴性，血小板相关抗体阴性，抗核抗体等自身免疫抗体阴性，肿瘤标志物阴性，血清铁蛋白、叶酸、维生素$B_{12}$正常，Coombs试验阴性，红细胞CD55、CD59表达正常。胃镜提示糜烂性胃炎，腹部B超提示脾肿大，肝脏回声欠均匀，门静脉内径增宽。骨髓细胞学示有核细胞增生明显活跃，粒系、红系增生活跃，巨核系成熟曲线左移。骨髓细胞染色体检查为正常核型46，XY。

诊断：血吸虫性肝硬化，脾功能亢进。予口服保肝、促进造血药物，嘱定期监测血常规，必要时行切脾手术。

（胡晓霞　吕书晴）

# 第二十二章　过敏性紫癜

过敏性紫癜(allergic purpura)，是一种比较常见的因毛细血管变态反应而导致的出血性疾病，因机体对某些物质产生变态反应，导致毛细血管脆性和通透性增加，产生紫癜、黏膜和某些脏器出血。可伴发血管神经性水肿、荨麻疹等过敏表现。临床上可分为单纯皮肤型、腹型、关节型、肾型、混合型。本病多见于儿童及青少年，男性略多于女性，春秋季节好发，多呈自限性，病程一般2～6周，少数病程迁延。

## 一、问诊要点

1. 发病前感染史(细菌、病毒、寄生虫感染等)，特殊药物(抗生素、解热镇痛药物、磺胺类、异烟肼等)、食物(鱼、虾、海鲜、牛奶、蛋等)接触史，疫苗接种、寒冷刺激、花粉吸入等诱因。发热、乏力、倦怠、纳差等前驱症状，皮肤紫癜的特点及分布范围，有无游走性关节红肿、疼痛、功能障碍，有无腹痛、恶心、呕吐、呕血、黑便、血尿、泡沫尿、水肿、咯血、胸痛、头痛、头晕、神志改变等各系统相应表现。诊治经过及饮食、睡眠、大小便等一般情况。

2. 既往食物和药物过敏史，慢性感染史，家族过敏性疾病史。

## 二、查体要点

1. 皮肤紫癜，为最常见的表现，常对称性分布，以双下肢伸侧及臀部多见，躯干极少累及，可成批反复出现，略高出皮面，可融合成片，初呈紫红色，压之不褪色，逐渐暗淡消退，可伴皮肤水肿、荨麻疹。

2. 腹型患者可有腹部压痛、腹肌紧张等，幼儿可有肠套叠。

3. 关节型出现膝、踝、肘、腕等大关节红肿、压痛、功能障碍等，但无关节畸形。

4. 严重者可有肾功能损害及中枢神经系统、眼部、呼吸系统受累等相应的体征。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规：一般正常，白细胞可轻度升高、出血明显患者可有失血性贫血。

2. 尿常规：累及肾脏时可出现血尿、蛋白尿、管型尿。

3. 粪常规：累及胃肠道时粪隐血阳性。

4. 肾功能：严重肾型患者可出现尿素、肌酐的升高。

5. 束臂实验阳性。

6. 凝血功能正常。

(二) 次选检查

1. 红细胞沉降率、抗“O”：部分患者可升高。

2. 免疫球蛋白：部分患者可升高。

3. 自身免疫抗体：关节型、肾型患者需与自身免疫性疾病鉴别，注意筛查。

4. 组织活检：不典型病例可考虑行组织病理学检查。

5. 寄生虫、病毒、结核等检查：部分患者发病与感染有关，注意筛查。

## 四、诊断

1. 发病前1～3周有低热、咽痛、全身乏力或上呼吸道感染史。

2. 典型四肢皮肤紫癜，可伴腹痛、关节肿痛及血尿。

3. 血小板计数、功能及凝血相关检查正常。

4. 组织学检查：弥漫性小血管周围炎，中性粒细胞在血管周围聚集，血管壁可有灶性纤维素坏死，上皮细胞增生和红细胞渗出血管外。免疫荧光检查显示有IgA和C3在真皮层血管壁沉着。

5. 排除其他原因所致的血管炎及紫癜。

6. 分为皮肤型、腹型、关节型、肾型、混合型（除皮肤紫癜，其他三型中有两型或以上存在）。

## 五、鉴别诊断

1. 特发性血小板减少性紫癜：紫癜不高出皮面，血常规检查血小板水平可以鉴别。

2. 药物疹：近期有药物应用史，皮疹按压可褪色。

3. 急腹症：腹型过敏性紫癜注意与急性阑尾炎、肠梗阻、肠穿孔等鉴别，皮肤紫癜可同时发生，也可发生于腹部症状之后，腹型紫癜可出现剧烈腹痛，部位多不固定，有压痛，但反跳痛不明显，白细胞增高不明显。

4. 风湿性关节炎：两者均可有关节肿痛及低热，于紫癜出现前较难鉴别，随着病情的发展，皮肤出现紫癜，则有助于鉴别。

5. 其他原因引起的肾脏损害：肾型紫癜需与急性肾小球肾炎、系统性红斑狼疮等鉴别，必要时可通过肾穿刺行组织病理学检查。

## 六、治疗

### （一）治疗原则和方法

1. 一般治疗：首先去除致病因素，如停止接触一切可疑的食物、药物，防治感染，清除局部病灶，驱除寄生虫等。腹痛严重者可予阿托品或山莨菪碱口服或肌肉注射，有呕血、血便者可用奥美拉唑等治疗，出血严重可予止血敏（酚磺乙胺）2～3 g，静脉滴注，2次/d。

2. 改善血管通透性药物：维生素C 1 g，口服或静脉滴注，2～3次/d；芦丁0.2 g，口服，3次/d；安络血（肾上腺色腙）5 mg，口服，3次/d。

3. 抗组胺药：盐酸异丙嗪12.5～25 mg，口服，3次/d；马来酸氯苯那敏（扑尔敏）4 mg，口服，3次/d；氯雷他定10 mg，口服，1次/d等。

4. 糖皮质激素：可抑制抗原抗体反应，改善血管通透性，减轻渗出。常用泼尼松30～60 mg/d，顿服或分次口服，病情严重者可予地塞米松15 mg/d，静脉滴注，症状减轻后改口服，症状消失后逐渐减量停用。

5. 免疫抑制剂及抗凝药物：对上述治疗反应不佳患者，可以考虑硫唑嘌呤、环孢素A、环磷酰胺等免疫抑制剂，合并严重肾损害的患者可以考虑予肝素、华法令抗凝治疗。

6. 中医中药：适用于慢性反复发作或肾型患者，以凉血、解毒、活血化瘀为主。

（二）治疗中注意事项及预后

坚持用药，避免各种诱因，防止复发，定期监测尿常规。本病多数预后良好，少数肾型患者转为慢性肾炎或肾病综合征，并发肾功能不全，以及脑部病变并发脑出血者预后不良。

## 七、病例介绍

患者，女性，15 岁，因反复双下肢紫癜 4 年半，再发 2 月余入院。患者于 4 年半前“感冒”后出现双下肢紫癜，高出皮肤，并逐渐蔓延到臀部，伴阵发性腹痛、无呕血、黑便等，无关节肿痛，予泼尼松、抗生素及抗过敏等药物治疗后好转。2 年前“感冒”后再次出现双下肢和臀部紫癜，血常规检查正常，尿常规示蛋白（+）、红细胞（+），柯萨奇病毒抗体弱阳性，予抗感染、抗过敏、保肾等治疗后好转。2 月前无明显诱因再次出现双下肢和臀部紫癜，抗过敏药物治疗效果不佳，为进一步诊治入院。入院查体：双下肢及臀部皮肤弥漫性紫癜、瘀斑，高出皮肤，以伸侧为主，全身浅表淋巴结无肿大，胸骨无压痛，心肺体征阴性，腹软，无压痛，肝脾肋下未触及。血常规示 WBC $6.6\times10^9$/L，中性粒细胞 80.9%，淋巴细胞 16.5%，Hb 121 g/L，PLT $220\times10^9$/L，柯萨奇病毒抗体弱阳性，巨细胞病毒抗体阴性，EB 病毒抗体阴性，红细胞沉降率、抗“O”、C 反应蛋白正常，抗核抗体、抗 ENA 抗体、抗 ds－DNA 及抗 ss－DNA 正常，支原体抗体阴性，肝肾功能正常，尿常规正常。胸片、腹部 B 超、心电图检查正常。

诊断：过敏性紫癜。给予氯雷他定 10 mg，1 次/d；泼尼松 20 mg，2 次/d；复方芦丁 2 片，3 次/d；潘生丁 25 mg，3 次/d；抗病毒中药等治疗后皮疹逐渐消退，泼尼松逐渐减量，出院休养。

（吕书晴）

# 第二十三章　特发性血小板减少性紫癜

特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura,ITP)是一组免疫介导的血小板过度破坏所致的出血性疾病,也称免疫性血小板减少性紫癜,以皮肤黏膜及内脏出血、血小板减少、抗血小板抗体阳性、血小板生存时间缩短、骨髓巨核细胞成熟障碍为特征。可以分为急性型和慢性型,慢性型多发于中青年女性,发病可能与雌激素有关;急性型多见于儿童,冬春季节多见,发病前1～2周常有上呼吸道感染病史,多呈自限性,但可因颅内出血等危及生命。

## 一、问诊要点

1. 询问起病情况,近期有无上呼吸道感染病史,有无发热,皮肤紫癜、瘀点、瘀斑及口腔、鼻腔黏膜的出血情况,有无胃肠道、泌尿生殖系统及颅内出血表现,有无贫血所致各系统相应表现。

2. 有无病毒感染、幽门螺杆菌(HP)感染、结缔组织病、淋巴系统肿瘤、肝炎等病史,近期有无输血史及特殊药物(解热镇痛药物、肝素等)应用史。女性月经情况及有无妇科疾病史,家族中有无类似患者。

## 二、查体要点

1. 皮肤出血点、紫癜、瘀斑,鼻腔、牙龈、口腔黏膜出血。
2. 一般无肝、脾、淋巴结肿大,慢性反复发作者可有轻度脾肿大。
3. 一般无贫血体征,慢性失血者可有轻中度贫血。
4. 严重者可有脏器出血的体征。

## 三、辅助检查

(一)首选检查

1. 血常规:多次检查显示血小板计数减少。
2. 骨髓细胞学检查:巨核细胞增多或正常,伴有成熟障碍,红系、粒系及淋系正常。
3. 血小板相关抗体(PAIg)及血小板相关补体(PAC3):80%以上的患者PAIg和PAC3阳性,主要抗体为IgG,亦可为IgM、IgA。

(二)次选检查

1. 血小板寿命测定:血小板寿命缩短。
2. 腹部B超:慢性反复发作者可有轻度脾肿大。
3. 抗核抗体等自身免疫指标:部分患者可以合并系统性红斑狼疮等结缔组织病,特别是中青年女性,建议筛查。
4. Coombs试验:部分ITP患者可合并自身免疫性溶血性贫血(Evans综合征),Coombs试验阳性。

5. 病毒标志物，HP 筛查：部分患者发病与 HP 感染有关，可予筛查。

6. 胃肠镜、妇科 B 超、肿瘤标志物等检查。

## 四、诊断

1. 多次血常规检查血小板计数减少。

2. 脾脏不增大或仅轻度增大。

3. 骨髓检查巨核细胞增多或正常，伴成熟障碍。

4. 以下五点中具备任何一点：①糖皮质激素治疗有效；②切脾治疗有效；③PAIg 阳性；④PAC3 阳性；⑤血小板寿命测定缩短。

5. 排除继发性血小板减少症。

## 五、鉴别诊断

1. 继发性血小板减少症：其他血液系统疾病（如再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、急性白血病等），可有发热、贫血等，骨髓细胞学检查可鉴别；自身免疫性疾病（如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等），可有皮疹、关节病变、脏器功能损害等，自身抗体谱等检查有助于诊断；恶性肿瘤骨髓浸润，可有原发脏器系统表现，相关脏器检查及骨髓细胞学检查可助于鉴别。

2. Evans 综合征：除了血小板减少，尚有黄疸、贫血等表现，Coombs 试验阳性。

3. 脾功能亢进：除了血小板减少，常合并白细胞减少、贫血，脾脏明显肿大，有肝硬化、血液系统疾病等引起脾亢的原发病表现。

4. 弥散性血管内凝血（DIC）：常有血小板破坏增多引起的进行性血小板下降，多有基础疾病或诱因存在，凝血功能检查可发现异常。

## 六、治疗

### （一）治疗原则和方法

治疗原则为防治出血、避免感染、合理用药维持血小板在相对安全水平。

1. 对症支持治疗：出血倾向严重者应卧床休息，防止外伤，保持大便通畅，避免尖硬食物。给予一般止血药物：安络血（肾上腺色腙）5 mg，口服，3 次/d；止血敏（酚磺乙胺）注射剂 2～3 g，静脉滴注，2 次/d。血小板重度低下有重要脏器活动性出血或近期拟手术者可予输注单采血小板悬液 10～20 U/次。HP 阳性者可考虑予根治 HP 治疗。

2. 糖皮质激素：首选治疗，有效率约 80%。

（1）泼尼松。1 mg/（kg·d）分次口服，病情严重者可选用等效剂量的地塞米松或甲泼尼龙静脉滴注，好转后改泼尼松口服，血小板正常或接近正常后逐渐减量，先快后慢，最后 5～10 mg/d，维持 3～6 月。治疗 4 周无效者应快速减量停用。

（2）大剂量地塞米松短程冲击治疗。地塞米松 40 mg/d，连用 4 日，无效者 15～30 日后重复。近些年研究表明该方案与常规泼尼松治疗方案疗效无显著差别，不良反应较少，可以作为治疗 ITP 的一线方案。

3. 脾切除：有效率为 70%～90%，无效者再选用常规治疗仍可重新取得疗效。

脾切除的适应证包括①正规糖皮质激素治疗 3～6 月无效；②糖皮质激素维持量大于泼

尼松30 mg/d;③有糖皮质激素使用禁忌;④$^{51}Cr$扫描脾区放射指数增高。

禁忌证包括①年龄小于2岁;②妊娠期;③因其他疾病不能耐受手术。

4. 免疫抑制剂：主要用于糖皮质激素和切脾后疗效不佳的患者，或不适合糖皮质激素和切脾治疗的患者，或与糖皮质激素合用以提高疗效及减少糖皮质激素的剂量。

(1) 长春新碱。2 mg，静脉注射，每周一次，4～6周为一疗程。

(2) 环磷酰胺。50～100 mg/d，口服或400～600 mg，静脉注射，每3～4周一次，约2月后起效。

(3) 硫唑嘌呤。100～200 mg/d，2～6月后起效。

(4) 环孢素A。2.5～5 mg/(kg·d)，分2次口服，根据血药浓度调整剂量。

5. 达那唑：是一种雄激素的衍生物，部分患者有效，尤适用于月经过多女性患者。300～600 mg/d，分3次口服。

6. 大剂量静脉丙种球蛋白：0.4 g/(kg·d)，连用4～5日，可使血小板在短期内快速上升，一个月可重复一次。常用于严重出血患者或手术前处理。

7. 抗CD20单克隆抗体(利妥昔单抗)：375 mg/m$^2$，静脉滴注，每周一次，连续4周。应用于难治性ITP患者，有效率约50%，主要通过清除CD20阳性的B淋巴细胞、抑制抗体产生来减少血小板破坏。

8. 中医中药：对慢性ITP患者有一定疗效。

(二) 治疗中注意事项及预后

大部分ITP患者预后良好，需权衡出血的风险和治疗并发症的风险，避免过度治疗。对血小板计数大于$30\times10^9$/L的患者，如果没有明显出血表现，可不予治疗。需服用阿司匹林、非甾体抗炎药、华法令等抗凝药物的患者，接受小手术和阴道分娩的患者血小板应维持在$50\times10^9$/L以上；接受剖宫产和其他大手术的患者血小板计数应大于$80\times10^9$/L。ITP患者存在抗血小板自身抗体，血小板悬液输注的效果并不好，而且有可能因为血小板同种抗体的产生加重患者血小板的破坏，因此一般不进行血小板悬液输注，只有在病情十分危急需立即提升血小板水平的患者才给予血小板输注。

## 七、病例介绍

患者，女性，32岁，公司职员，因反复皮肤瘀斑3年余，加重伴牙龈渗血、月经量增多1周就诊。患者3年前开始反复出现皮肤瘀斑，以双下肢为主，碰撞后明显，曾查血常规显示血小板偏低，具体不祥，未进一步诊治。2周前有低热、鼻塞、流涕、咽痛等上呼吸道感染症状，服用“百服宁、头孢”后好转。近一周双下肢皮肤出现散在出血点、瘀斑，并逐渐加重发展至躯干部，伴牙龈渗血，月经来潮(量较前增多)，无头痛、鼻衄、呕血、黑便等，无关节疼痛等，遂至血液科门诊就诊。否认肝炎、结核等传染病史，既往月经规律，6年前育有一子，顺产，无输血史，无毒物及放射线接触史。查体：神志清楚，全身皮肤散在出血点和瘀斑，以双下肢为主，全身浅表淋巴结未扪及肿大，睑结膜无苍白，巩膜无黄染，牙龈少量渗血，口腔黏膜无溃疡、血疱。胸骨无压痛，双肺呼吸音清，心率76次/分，律齐，腹软，无压痛，肝、脾肋下未及，关节无肿胀畸形，神经系统检查无异常。血常规检查示Hb 125 g/L，WBC $6.2\times10^9$/L，PLT $18\times10^9$/L，凝血功能检查未见异常，肝肾功能正常，自身抗体全套阴性，PAC3阳性，Coombs试验阴性，胸部X线、腹部B超未见异常，骨髓细胞学检查示骨髓巨核细胞增多，成

熟曲线明显左移，粒系、红系、淋系正常。

诊断：特发性血小板减少性紫癜。嘱卧床休息，安络血 5 mg，口服，3 次/d；止血敏 3 g，静脉滴注，2 次/d；并予地塞米松 40 mg，静脉滴注，1 次/d，连续 4 日；同时予奥美拉唑保护胃黏膜，1 周后血小板升至正常。

（吕书晴）

# 第二十四章　血栓性血小板减少性紫癜

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura,TTP)是一种较少见的弥散性微血管血栓-出血综合征。由于各种原因导致血管性血友病因子裂解酶(vWF-CP,又称 ADAMTS-13,属金属蛋白酶家族)活性降低和(或)血管内皮细胞受外界刺激大量释放超大分子 vWF(UL-vWF),使血浆中 UL-vWF 多聚体增加,在全身微血管内形成血小板血栓,临床表现以微血管病性溶血性贫血、血小板减少性紫癜、神经精神症状、发热和肾损伤"五联征"为特征。可发生于任何年龄,以中青年女性多见。可分为遗传性 TTP 和获得性 TTP,获得性 TTP 多数病因不明,少数继发于药物、感染、结缔组织病、肿瘤、妊娠、手术和造血干细胞移植等。根据发病急缓和病程可分为急性和慢性。

## 一、问诊要点

1. 起病时间及进展情况,发病规律性,病因和诱因,血管内溶血的表现如黄疸、酱油色尿等;皮肤紫癜、瘀斑,口腔、鼻腔黏膜出血,胃肠道、泌尿生殖系统及颅内出血等情况;神经系统表现如头痛、意识障碍、视力障碍、言语行为异常、抽搐、感觉与运动障碍、精神变化等,以发作性、反复多变性为特征;发热情况,热型和伴随症状等,常为低、中度发热;肾功能损害的表现,如少尿、水肿等;皮疹、关节肿痛、雷诺现象等,其他组织器官如呼吸、循环、消化系统受累的表现等。

2. 既往和近期有无感染、特殊药物(如避孕药物、环孢素 A、奎宁、丝裂霉素等)应用;妊娠情况;结缔组织病、肿瘤及手术史;女性月经情况;家族史。

## 二、查体要点

1. 贫血体征,黄疸体征,皮肤黏膜出血及栓塞坏死体征:紫癜、瘀斑、皮下结节、皮肤坏死灶,鼻腔、牙龈、口腔黏膜出血灶,视力及眼底出血灶。

2. 肝、脾、淋巴结:部分患者可出现肝、脾肿大及轻度淋巴结肿大。

3. 神经系统体征,肾损害可有高血压、水肿等。

4. 部分患者因心肌微血栓、出血性坏死出现心功能不全、心律失常,肺小血管受累出现肺部体征,胃肠道血管、胰腺小血管受累出现腹部压痛、反跳痛。

5. 继发者可有原发病的体征。

## 三、辅助检查

(一)首选检查

1. 血常规:不同程度的贫血,网织红细胞计数升高,血片可见有核红细胞和红细胞碎片,血小板计数明显减少,一般$<50\times10^9$/L,部分患者白细胞计数升高,可见粒系幼稚细胞。

2. 骨髓细胞学检查:红系和巨核细胞增生,可伴有巨核细胞成熟障碍。

3. 血液生化:血清胆红素升高,以游离胆红素为主,LDH 升高,游离血红蛋白升高,结

合珠蛋白下降。部分患者可有转氨酶升高，尿素、肌酐升高。

4. 出凝血检查：出血时间延长，凝血检查基本正常，纤维蛋白原可减少，纤维蛋白降解产物可增多。

5. 尿常规：可有血红蛋白尿、含铁血黄素尿、血尿、蛋白尿或管型。

6. vWF－CP活性分析：遗传性TTP，由于vWF－CP基因突变，使vWF－CP缺乏或活性严重降低。获得性TTP患者该酶活性也可严重降低，血浆中有该酶的抑制物，部分患者可检测到抗vWF－CP自身抗体。患者血浆中vWF含量增加，UL－vWF多聚体增加。

（二）次选检查

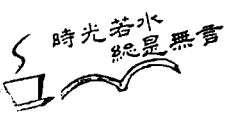
1. 皮肤或骨髓活检：毛细血管、小动脉内皮下玻璃样物质沉积，伴血管内皮增殖和管腔沉积。

2. B超：部分患者可有肝、脾肿大及轻度淋巴结肿大。

3. 抗核抗体等自身免疫指标、病毒标志物、肿瘤标志物等：部分患者可以继发于结缔组织病、感染、肿瘤等，建议筛查。

4. 胸片：部分患者可见广泛肺泡性和间质性改变。

5. 心电图：部分患者可有ST－T改变、心律失常等。




6. 脑电图：部分患者可有异常。

7. 血小板相关抗体、Coombs试验：均为阴性。

## 四、诊断

1. 主要表现：微血管病性溶血性贫血，外周血可见红细胞碎片和畸形红细胞；血小板减少。

2. 次要表现：①发热；②神经精神症状；③肾损害，包括肌酐>177 μmol/L或尿常规发现血尿、蛋白尿、管型尿。

具备主要表现且无明显其他原因解释可以初步诊断，加任何一个次要表现即可成立诊断。

## 五、鉴别诊断

1. 溶血性尿毒综合征(HUS)：主要累及肾脏的微血管病，多见于幼儿，常有前驱感染史，以肾损害为主，出现急性肾衰竭，可有微血管病性溶血性贫血和血小板减少，一般无发热和神经精神症状，现认为发病机制与TTP相同，可能为同一疾病的不同表现形式。

2. Evans综合征：有溶血性贫血和血小板减少，但无红细胞碎片和畸形红细胞，Coombs试验阳性，血小板相关抗体可阳性，多无发热、神经精神症状和肾损害。

3. 弥散性血管内凝血(DIC)：多有基础疾病或诱因存在，临床表现为严重的出血，溶血一般较轻。血小板进行性下降，凝血功能检查可发现PT、APTT异常，D－二聚体增高，3P试验阳性，纤维蛋白原降低。

4. 系统性红斑狼疮：可有皮肤损害、关节症状、溶血性贫血、血小板减少、肾损害和神经症状，但外周血无红细胞碎片和畸形红细胞，抗核抗体等自身免疫抗体阳性。

## 六、治疗

（一）治疗原则和方法

去除病因，在对症支持治疗基础上，首选血浆置换，酌情应用糖皮质激素、免疫抑制剂、抗血小板药物等。

1. 一般治疗：去除病因，抗感染、抗休克、心肾功能不全的治疗。

2. 血浆置换：为 TTP 首选治疗方案。血浆置换可纠正患者血浆中 vWF－CP 的缺乏，去除引起内皮细胞损伤和血小板聚集的因素或自身抗体等。急性 TTP 最好在发病 24 小时行血浆置换，每天置换 40～80 ml/kg，直至血小板计数、LDH 恢复正常，血红蛋白稳定，再逐渐减少次数，1～2 周内停用。无条件行血浆置换者，可进行血浆输注，需注意心、肾功能，可与血液透析联合。

3. 糖皮质激素：除非有禁忌证，一旦诊断确立，应在血浆置换的同时给予糖皮质激素。泼尼松 1～2 mg/(kg·d)分次口服，病情严重者可选用等效剂量的地塞米松、甲泼尼龙静滴，缓解后逐渐减量停药。急性原发性 TTP 可予大剂量甲泼尼龙冲击疗法，1g/d，连用 3 天。

4. 抗血小板药物：血小板恢复期(>$50\times10^9$/L)可予阿司匹林 75 mg(1 次/d)和(或)双嘧达莫 50 mg，3 次/d，口服。单用疗效较差，常与其他治疗联合应用，可作为缓解后的维持治疗，疗程 6～18 月。

5. 免疫抑制剂：主要用于复发难治性 TTP 患者。

(1) 长春新碱。2 mg，静脉注射，每周一次，4～6 周为一疗程。

(2) 环磷酰胺。50～100 mg/d，口服，或 400～600 mg，静脉注射，每 3～4 周一次。

(3) 环孢素 A。2.5～5 mg/(kg·d)，分 2 次口服。

6. 大剂量静脉丙种球蛋白：0.4 g/(kg·d)，连用 4～5 天，可用于血浆置换无效或复发的患者。

7. 抗 CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗)：375 mg/$m^2$，静脉滴注，每周一次，连续 4 周。对难治性获得性 TTP 患者可能有效。

8. 脾切除：适用于血浆置换无效或多次复发的患者。

（二）治疗中注意事项和预后

TTP 病情凶险，病死率 90%以上，积极血浆置换可显著降低病死率。应在诊断明确或高度疑诊时立即开始治疗。新鲜血浆置换无效时，可应用新鲜冰冻血浆的冷上清(无 UL－vWF、纤维蛋白原及纤维连接蛋白)，可更有效地预防微血栓形成。对高度疑似和确诊患者，输注血小板应十分谨慎，仅在出现危及生命的严重出血时才考虑使用。注意防治感染，继发性 TTP 患者，积极治疗原发病，对于 HIV 等病毒感染继发的 TTP 患者，慎用糖皮质激素和免疫抑制剂。缓解后定期检测血尿常规和血液生化。

## 七、病例介绍

患者，男性，66 岁，因牙龈出血 2 月，酱油色尿、皮下瘀斑 2 周，精神异常 1 周，昏睡 2 天入院。患者 2 月前无明显诱因出现牙龈渗血，2 周前出现肉眼血尿，为鲜红色，后为酱油色，全身皮肤出现瘀点、瘀斑，以四肢皮肤为主，呕咖啡色内容物 3 次，急诊查血常规示 WBC

13.92×$10^9$/L，中性粒细胞80%，Hb 94 g/L，PLT 22×$10^9$/L，网织红细胞比例5.24%，尿常规示蛋白1.5 g/L，尿胆原135 μmol/L，尿胆红素正常，红细胞15～25个/高倍镜视野，管型5～8个/高倍镜视野，血液生化总胆红素106.7 μmol/L，直接胆红素13.3 μmol/L，乳酸脱氢酶1 009 U/L。考虑“免疫性溶血性贫血和血小板减少性紫癜可能”，予地塞米松15 mg/d静脉滴注治疗。1周前出现胡言乱语、精神亢奋，伴记忆力减退，复查血常规示Hb 64 g/L，PLT 4×$10^9$/L，胸片示双下肺炎，予抗感染，甲基强的松龙80 mg/d，静脉滴注丙种球蛋白25g/d，使用5日，2天前出现嗜睡、大小便失禁。头颅CT示右额叶小片状低密度影。骨髓穿刺涂片结果示红系、巨核系增生。外周血片可见幼红、幼稚粒细胞。血液生化示总胆红素94 μmol/L，直接胆红素33.3 μmol/L，丙氨酸氨基转移酶57 U/L，天冬氨酸氨基转移酶135 U/L，乳酸脱氢酶2 738 U/L，肌酐108 μmol/L。Coombs试验阴性，流式细胞术CD55、CD59表达检测正常，血小板抗体阴性，抗核抗体等自身免疫抗体阴性。予甲基强的松龙120 mg/d及抗感染、保肝等治疗效果不佳，为进一步诊治收入院。入院查体：嗜睡，贫血貌，全身皮肤散在瘀点、瘀斑，以四肢皮肤为主，全身浅表淋巴结无肿大。心率86次/分，律齐，双下肺散在湿啰音，腹软，肝脾肋下未触及。入院后复查血常规示WBC 15.06×$10^9$/L，中性粒细胞56%，Hb 61 g/L，PLT 25×$10^9$/L，网织红细胞比例19.1%，尿常规示蛋白1.5 g/L，尿胆原＋＋，红细胞12～15个/高倍镜视野，白细胞15～20个/高倍镜视野，血液生化总胆红素79.0 μmol/L，直接胆红素31.2 μmol/L，ALT 67 U/L，AST 149 U/L，γ-谷氨酰转肽酶118 U/L，尿素14 mmol/L，肌酐108 μmol/L，乳酸脱氢酶3 146 U/L。

入院后诊断为TTP。给予甲泼尼龙160 mg/d，抗感染、新鲜血浆输注、血浆置换治疗，入院第4天因颅内出血死亡。

（吕书晴）

# 第二十五章　血　友　病

血友病(hemophilia)是一组由于血液中某些凝血因子的缺乏而导致严重凝血障碍的遗传性出血性疾病，男女均可发病，但绝大部分患者为男性，以阳性家族史、幼年发病、自发或轻度外伤后出血不止、血肿形成及关节出血为特征。包括血友病A、血友病B和凝血因子Ⅺ缺乏症。前两者为X性染色体隐性遗传，后者为常染色体不完全隐性遗传。在我国，血友病A约占80%、血友病B约占15%，凝血因子Ⅺ缺乏症极少见。一部分患者无阳性家族史，可能为基因突变所致。

## 一、问诊要点

1. 自幼自发性出血情况；轻微外伤后、拔牙、小手术后出血不止情况；皮肤、口腔、鼻腔黏膜的出血情况；软组织、肌肉、关节出血表现：反复软组织、肌肉红肿、疼痛，关节红肿、疼痛、功能障碍等。血肿引起的压迫症状，如压迫神经引起的疼痛、麻木，压迫血管引起的局部瘀血、肿胀、坏死，压迫喉、咽引起的声嘶、呼吸困难、窒息。胃肠道、呼吸、泌尿系统及颅内出血等表现。

2. 手术史，外伤史，成人发病患者询问肿瘤、免疫性疾病、感染等病史。女性月经情况。家族遗传情况。

## 二、查体要点

1. 皮肤瘀斑，鼻腔、牙龈、口腔黏膜出血灶。

2. 常有关节腔积血，以膝关节多见，其次为踝关节和肘关节，急性期表现为红肿、疼痛、活动受限，反复出血导致关节僵硬、畸形、功能丧失、肌肉萎缩。深部肌肉出血形成血肿，导致局部疼痛、红肿、活动受限，反复出血可引起假囊肿。

3. 严重者可有脏器出血的体征。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 出凝血功能检查：活化部分凝血活酶时间(APTT)延长，亚临床型正常；凝血时间延长，轻型、亚临床型正常；凝血活酶生成试验(TGT)延长；出血时间、凝血酶原时间(PT)正常。

2. 血常规：血小板计数正常。

3. FⅧ：C(因子Ⅷ促凝活性)或FⅨ：C或FⅪ：C测定明显减少，有条件可测定抗原。

4. 血管性血友病因子抗原(vWF：Ag)正常。

(二) 次选检查

1. 关节畸形者行X线检查：可有滑膜增厚、关节纤维化、骨化、骨质疏松及相应肌肉萎缩等血友病性关节表现。

2. 无阳性家族史者，行FⅧ：C抗体、自身免疫抗体、肿瘤标志物等筛查与获得性Ⅷ：C缺乏症鉴别。

3. 必要时可行基因检测。

## 四、诊断

1. 临床表现：多为男性，有或无阳性家族史，有家族史者符合遗传规律。自发或创伤后出血，常有关节、肌肉、深部组织出血。关节反复出血可致关节畸形，深部组织反复出血可引起假囊肿。

2. 活化部分凝血活酶时间(APTT)延长，亚临床型正常；凝血时间延长，轻型、亚临床型正常；出血时间、凝血酶原时间(PT)正常；血小板计数正常。

3. FⅧ：C或FⅨ：C或FⅪ：C测定明显减少，vWF：Ag正常。按FⅧ：C的活性，可将血友病A分为：重型，其FⅧ：C的活性低于健康人的1%；中型，其FⅧ：C的活性相当于健康人的1%～5%；轻型，其FⅧ：C的活性相当于健康人的6%～25%；亚临床型，FⅧ：C的活性相当于健康人的26%～45%。

## 五、鉴别诊断

1. 血管性假血友病是一种较多见的与FⅧ有关的vWF缺乏的常染色体显性或隐性遗传性凝血障碍。也有获得性血管性假血友病，与vWF抑制物产生、肿瘤细胞吸附vWF等有关。与本病有关的vWF是一大分子量的糖蛋白。它在血中不仅作为FⅧ：C载体，而且可增强FⅧ：C稳定性，故vWF缺乏往往伴有FⅧ活性降低。此外，血小板α颗粒中含vWF，也参与血小板聚集，在凝血中发挥作用。本病患者有明显的出血倾向，但较血友病轻，随年龄增长vWF活性增高而出血减轻。出血时间延长、vWF：Ag降低、FⅧ：C活性中度降低、血小板黏附功能降低、血小板聚集试验减弱。

2. 维生素K缺乏症：维生素K是人体合成凝血FⅦ、FⅨ、FⅩ所必需的，一旦缺乏可出现凝血障碍，以消化道出血和颅内出血较多见，主要发生于新生儿。凝血功能检查PT延长。

3. 获得性FⅧ缺乏症：多见于老年男性或免疫性疾病患者，临床表现与血友病A相同，但出血程度较重，血浆抗FⅧ：C抗体滴度升高。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

治疗原则为避免损伤后出血，及时进行替代治疗，防止并发症，提高生活质量。

1. 一般治疗：避免创伤、剧烈运动和较重体力劳动，尽量避免肌内注射和手术，避免辛辣尖硬食物，禁服抑制血小板聚集的药物。皮肤黏膜局部出血一般可以压迫、局部用冰袋、止血粉、凝血酶或明胶海绵等。

2. 替代治疗：即补充缺乏的凝血因子，是最主要的治疗措施。新鲜血浆和新鲜冰冻血浆含有所有的凝血因子，为轻型血友病的首选有效疗法。冷沉淀物所含FⅧ较新鲜血浆高5～10倍。凝血酶原复合物浓缩剂(含FⅡ、FⅦ、FⅨ、FⅩ)、浓缩FⅧ、FⅨ制剂，重组人FⅧ、FⅨ制剂。FⅧ：C及FⅨ的半衰期分别为8～12小时及18～30小时，补充FⅧ需每日2～3

次，补充FⅨ每日一次即可。按每毫升新鲜血浆含FⅧ及FⅨ1IU计算，每输入1 ml/kg血浆，可提高FⅧ：C或FⅨ水平2%。最低止血要求达20%以上，严重出血或行中型以上手术需达40%以上，并维持7～10天，大手术或危及生命的出血，需达50%～80%，5～7天后维持30%～50%，总天数10～14天。首次所需FⅧ：C或FⅨ剂量（IU）＝体重×所需提高的活性水平（%）÷2。

3. 药物治疗：

（1）去氨基-D-精氨酸血管加压素（DDAVP）。有增加血FⅧ水平的作用，常用于轻、中型血友病A和血管性血友病的治疗，0.3～0.5 μg/kg加入30 ml生理盐水中快速滴注，1次/12 h。

（2）达那唑。300～600 mg/d，顿服或分3次口服，对轻、中型患者疗效较好。

（3）糖皮质激素。改善毛细血管通透性及减少抗FⅧ抗体的产生，适用于反复接受FⅧ输注治疗而疗效渐差的患者。

（4）抗纤溶药物。通过保护已形成的纤维蛋白凝块不被溶解而发挥止血作用。适用于轻型患者或与替代治疗联用以减少凝血因子制剂的用量。有血尿、休克、肾功能不全、消化道出血及脑出血者禁用。

（5）重组人FⅦa制剂。可用于存在血浆凝血因子抑制物，替代治疗无效的患者，有增加血栓并发症的风险。

4. 外科治疗。有关节出血者在替代治疗的同时进行抽取积血、固定、理疗等。对关节畸形者在充分替代治疗的前提下，行关节成形或置换术。

5. 基因疗法。将正常的FⅧ：C或FⅨ或FⅪ通过载体直接或间接导入患者体内，生成足够的FⅧ：C或FⅨ或FⅪ。目前处于研究阶段。

（二）治疗中注意事项和预后

对于关节、肌肉的急性出血所引起的疼痛，可在足够的替代治疗后给予适量的止痛药物，但是要避免使用抗血小板功能的药物，如阿司匹林、保泰松、潘生丁和前列腺素E，以防引起危及生命的严重出血。各种穿刺和手术前需先行充分的替代治疗，并检测是否存在凝血因子抑制物。凝血因子制剂须冷冻干燥存于－20°C下，室温下放1小时活性即丧失50%，故应于1小时之内输完。抗纤溶药物尽量避免与凝血酶原复合物同时使用，以防止发生栓塞并发症。使用高纯度的FⅨ制剂可防止发生血栓并发症。注意家庭中的预防和治疗以减少出血的危险，轻微出血后的及时治疗可避免并发症的发生，提高生活质量。因目前尚无根治方法，需加强遗传咨询和产前诊断，以减少血友病患者。

## 七、病例介绍

患者，男性，40岁，因痔疮术后出血1个月入院。患者1个月前行“痔疮手术”，术后伤口反复出血。无鼻衄、齿龈渗血、关节肌肉红肿疼痛等，饮食、睡眠尚可，体重无明显下降。父亲因传染病过世，母亲健在。二个姐姐及一兄一弟体健，一个外甥和表弟有轻微创伤后出血时间延长史。查体：皮肤静脉穿刺处散在瘀斑，皮肤巩膜无黄染，浅表淋巴结无肿大，胸骨无压痛，心肺无异常体征。腹软，无压痛，肝脾肋下未触及。关节无红肿畸形，神经系统体征阴性。辅助检查：血常规正常，肝、肾功能正常，自身免疫抗体阴性，肿瘤标志物阴性，胸片、腹部B超未见异常。凝血检查示PT 13.0 s（对照12.0 s），APTT 50.9 s（对照33.0 s），纤

维蛋白原正常。凝血因子活性检测 FⅧ：C 146.5%，FⅨ：C 6%。

诊断：血友病 B。给予输注新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物治疗 10 天，出血停止，伤口基本愈合，予出院休养。

（吕书晴）

# 第二十六章　弥漫性血管内凝血

弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC),是指在某些疾病的基础上,由某些诱因引发的机体凝血系统过度激活、血小板活化、纤维蛋白原转化为纤维蛋白,在微血管内形成弥漫性微血栓,继而消耗性降低多种凝血因子和血小板,纤溶系统被激活导致纤溶亢进的获得性全身性血栓-出血综合征,临床上以全身出血、栓塞、微循环障碍、微血管病性溶血及多脏器功能衰竭为主要表现。DIC不是一个独立的疾病,而是很多疾病发生、发展过程中的一个中间环节。

## 一、问诊要点

1. 基础疾病和诱因如感染、肿瘤、病理产科、手术、体外循环、创伤、烧伤、中毒等。高凝状态如抽出血液迅速凝固;出血特点,如穿刺部位、手术切口及创口的渗血不止,自发性皮肤黏膜的广泛瘀斑,脏器出血表现如呕血、黑便、咯血、女性阴道流血、颅内出血等;微血管栓塞的表现,如皮肤黏膜的坏死,肺、肾、脑、胃肠道栓塞的表现;微血管病性溶血的表现如黄疸、酱油色尿;微循环衰竭和休克表现如皮肤苍白、肢端湿冷、发绀、胸闷、呼吸困难、尿量减少等。疾病演变、诊治过程。

2. 感染、恶性肿瘤、手术史、外伤史、心肺肝肾等内脏疾病、自身免疫性疾病、糖尿病、恶性高血压、高脂血症等病史;输血史、药物接触史;女性月经、异常分娩史等。

## 二、查体要点

1. 生命体征。
2. 皮肤瘀斑,鼻腔、牙龈、口腔黏膜出血情况,皮肤有无苍白、湿冷、发绀、黄染。
3. 脏器出血、栓塞或功能不全的体征。
4. 原发病的体征。

## 三、辅助检查

(一) 首选检查

1. 血常规:血小板计数进行性下降,白细胞和血红蛋白因原发病的不同而异,可见破碎红细胞和红细胞碎片。

2. 凝血功能检查:血浆凝血活酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)早期高凝期可缩短,消耗性低凝期延长;血浆纤维蛋白原(FIB)高凝期可增高(>4.0 g/L),在消耗性低凝期和纤溶亢进期降低(<2.0 g/L)。要注意基础水平,妊娠、感染、肿瘤、老年可增高,并保持动态监测。血浆纤维蛋白(原)降解产物(FDP)增高,血浆D-二聚体明显增高,血浆鱼精蛋白副凝试验(3P试验)阳性。

(二) 次选检查

1. 血浆抗凝血酶(AT-Ⅲ)活性、血浆纤溶酶原、凝血因子Ⅷ:C活性下降、Ⅷ:C与血

管性血友病因子(vWF)比值下降，血浆凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)或凝血酶原碎片 1+2(F1+2)、血尿纤维蛋白肽(FPA)、血浆纤溶酶-纤溶酶抑制物复合物(PIC)可升高，血浆血小板活化标志物：β-血小板球蛋白(β-TG)、血小板因子 4(PF4)、血栓烷 $B_2$($TXB_2$)、P-选择素检测升高，血管内皮细胞受损标志物如血浆内皮素-1(ET-1)、凝血酶调节蛋白(TM)增高。

2. 原发病相关的检查。

## 四、诊断

1. 存在易引起 DIC 的基础疾病，如感染、恶性肿瘤、病理产科、大型手术及创伤等。

2. 有下列 2 项以上临床表现：①多发性出血倾向；②不能用原发病解释的微循环障碍或休克；③多发性微血管栓塞表现，如广泛性皮肤黏膜栓塞坏死，不明原因的肺、肾、脑等脏器功能不全；④抗凝治疗有效。

3. 实验室检查符合下列 3 项以上实验异常：①血小板$<100\times10^9$/L 或进行性下降；②血浆 FIB<1.5 g/L(肝病<1.0 g/L，白血病<1.8 g/L)或进行性下降，或>4.0 g/L；③3P 试验阳性，或血浆 FDP>20 mg/L(肝病>60 mg/L，白血病>40 mg/L)，或血浆 D-二聚体水平较正常增高 4 倍以上(阳性)；④PT 延长或缩短 3 秒以上(肝病>5 秒)或呈动态性变化，或 APTT 缩短或延长 10 秒以上；⑤AT-Ⅲ活性<60%(肝病不适用)；⑥血浆纤溶酶原<200 mg/L；⑦凝血因子Ⅷ：C 活性<50%(肝病必备)；⑧疑难病例可行血浆 F1+2、TAT、FPA、PIC、血浆血小板活化标志物、血管内皮细胞受损标志物测定。

## 五、鉴别诊断

1. 血栓性血小板减少性紫癜：以微血管病性溶血性贫血、血小板减少性紫癜、神经精神症状、发热和肾损伤五联征为特征，但微循环衰竭少见。凝血功能基本正常，有时可有继发性 FIB 降低，FDP 升高。vWF 裂解酶活性显著降低，病理活检为特征性血小板性血栓。

2. 原发性纤溶亢进：有时和 DIC 的继发性纤溶亢进鉴别较困难，都有明显出血、FIB 下降和 FDP 升高，但原发性纤溶亢进微循环衰竭少见，一般无微血管栓塞和微血管病性溶血，血小板水平一般正常，血小板活化产物正常，3P 试验阴性、D-二聚体正常，AT、TAT、F(1+2)正常，血浆纤溶酶原激活物显著升高。

3. 重症肝病：可有出血、黄疸、意识障碍、肾功能不全、血小板和 FIB 下降、PT 延长，易与 DIC 混淆，本身也可诱发 DIC，有时明确鉴别较困难，但单纯肝病无微血管栓塞的表现，罕见破碎红细胞，Ⅷ：C 及 vWF：Ag 可升高或正常，两者比值不变(DIC 时比值降低)，3P 试验阴性，D-二聚体正常或轻度增高，F1+2、TAT、FPA、PIC、血浆血小板活化标志物正常。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则和方法

治疗原则为积极控制原发病，去除诱因，并给予对症支持治疗，在抗凝的基础上替代治疗以阻断血管内凝血过程、恢复血小板和凝血因子水平，明确纤溶亢进为主时，可慎重给予适当抗纤溶治疗。

1. 原发病治疗：尽快明确并去除病因和诱因，如积极控制感染；对肿瘤和白血病及时进

行有效的治疗；病理产科及时终止分娩，清除子宫内容物等。

2. 对症支持治疗：补充有效血容量，改善微循环，抗休克，纠正酸中毒、低氧血症、电解质紊乱，保护脏器功能等。糖皮质激素一般不作常规应用，存在下列情况时考虑应用：基础疾病需要糖皮质激素治疗；感染中毒性休克合并 DIC 已经有效抗感染；并发肾上腺功能不全者。

3. 抗凝治疗：是阻断 DIC 的最重要措施。目前最主要的抗凝治疗药物是普通肝素和低分子肝素。严重肝病或毒蛇咬伤引起的 DIC，一般不应用肝素，近期有消化道溃疡大出血、肺结核大咯血、恶性高血压、手术或损伤创面未经良好止血、DIC 晚期明显纤溶亢进者慎用肝素。普通肝素用法为 10～15 U/(kg·h)持续静脉滴注，适用于急性 DIC 患者；或 200 U/(kg·d)，分 3～4 次皮下注射，适用于慢性 DIC 患者，需监测 APTT 在正常对照 1.5～2 倍以内，肝素过量可用鱼精蛋白中和，1 mg 鱼精蛋白可中和 100 U 肝素。低分子肝素用法为 200 IU/(kg·d)，分 2 次皮下注射，间隔 12 小时，预防剂量为 50～100 IU/(kg·d)，分 1～2 次皮下注射，低分子肝素使用较安全，不须 APTT 监测。其他抗凝治疗药物包括丹参注射液、水蛭素、双嘧达莫、噻氯匹定、低分子右旋糖酐、阿司匹林等。

4. 替代治疗：应在充分抗凝的基础上应用，特别是 DIC 早期。

(1) 新鲜血浆和新鲜冰冻血浆，含有所有的凝血因子，是 DIC 患者较理想的凝血因子补充剂，同时有助于纠正休克和改善微循环。

(2) 浓缩纤维蛋白原，适用于纤维蛋白原明显降低者，一般首剂 2～4 g，静脉滴注，半衰期 96～144 小时，以后根据血浆纤维蛋白原水平酌情补充，维持含量在 1 g/L 以上。

(3) 血小板悬液。一般在血小板计数低于 $20\times10^9$/L 或有重要脏器出血倾向时应用。

5. 抗纤溶治疗：DIC 应用抗纤溶药物的主要适应证为：DIC 的病因和诱因已经去除或基本控制；已行有效的抗凝治疗和补充血小板、凝血因子，出血仍难控制者；纤溶亢进为主型 DIC；DIC 后期，纤溶亢进已成为 DIC 主要病理生理过程和再发性出血或出血加重的主要原因；实验室指标证实有明显纤溶亢进。

(1) 氨甲苯酸(PAMBA，止血芳酸)静脉滴注，每日最大量不超过 600 mg。

(2) 6-氨基已酸(EACA)首剂 4～6 g，快速静脉滴入，维持剂量 1 g/h。小剂量每日 5 g 以下，中剂量每日 10 g 以下，大剂量可达每日 20 g。休克者慎用。

(二) 治疗中注意事项和预后

注意监测血小板计数、PT、APTT、FIB、FDP、D-二聚体及生命体征、出血倾向、脏器功能，并注意 DIC 各期各型的转变以调整治疗措施，如血小板稳定或上升，说明治疗有效。血小板进行性下降，PT、APTT 动态监测延长提示病情进展。预后主要取决于基础病能否根除，同时对 DIC 的有效治疗也可稳定病情，为基础病的治疗争取时机。

## 七、病例介绍

患者，女性，38 岁，因发热、上腹痛 5 天入院。患者入院前 5 天饱餐后出现中上腹痛、呈持续性胀痛，阵发性加剧，向腰背部放射，进食后加重，伴恶心、呕吐、腹泻，呕吐物为胃内容物，含胆汁，随后出现皮肤巩膜黄染、寒战、发热，体温最高 39℃，无呕血、黑便、阴道出血、胸闷、心悸、冷汗、呼吸困难、咳嗽、咳痰、咯血、头痛、头晕等。在外院查血常规示 WBC $13.8\times10^9$/L，中性粒细胞占 92.6%，Hb、PLT 正常，B 超示胆总管扩张、左右肝管扩张伴右肝管内

多发结石，予“头孢替安”抗感染治疗，腹痛有所缓解，但仍有反复发热，黄疸加深。遂就诊于我院急诊，凝血功能检查示 PT 19.3 s(对照 13.2 s)、APTT 48.7 s(对照 33.0 s)，血常规示 WBC 7.4×$10^9$/L，中性粒细胞占 90.4%，Hb 107 g/L，MCV 88.9 fl，MCH 30.4 pg，MCHC 342 g/L，PLT 21×$10^9$/L。B 超及上腹部 CT 示肝内外胆管扩张，肝总管内多发结石。发病以来睡眠差，尿色深。为进一步诊治收入院。患者一年前曾行胆囊切除术，无肝炎等传染病史，无输血、手术史，已婚。家族中无类似患者。入院后查体：体温 37.3℃，血压 110/80 mmHg，急性病容，表情痛苦，全身皮肤巩膜黄染，四肢、胸前及四肢皮肤可见散在出血点及片状瘀斑，浅表淋巴结未扪及肿大，胸骨无压痛，双肺未闻及干、湿啰音，心率 100 次/分，各瓣膜区未闻及病理性杂音，腹平软右上腹可见一陈旧性瘢痕，上腹部压痛、反跳痛阳性，肝脾肋下未触及，移动性浊音阴性，双下肢无凹陷性水肿。复查血常规示 WBC 9.2×$10^9$/L，中性粒细胞占 84.6%，Hb 106 g/L，MCV 85.5 fl，MCH 29.6 pg，MCHC 346 g/L，PLT 15×$10^9$/L，凝血功能检查示 PT 19.4 s(对照 13.2s)、APTT 52.7 s(对照 33.0 s)，FIB 3.44 g/L、FDP >129.0 mg/L(正常值<6 mg/L)，D-二聚体>16.0 mg/L(正常值<0.5 mg/L)，肝功能示总胆红素 75.7 μmol/L，直接胆红素 65.8 μmol/L，丙氨酸氨基转移酶 93 U/L，白蛋白22 g/L，γ-谷氨酰转肽酶 170 U/L，肾功能示电解质正常，血淀粉酶正常。乙肝、丙肝、HIV 病毒标志物阴性。

诊断：①急性化脓性梗阻性胆管炎；②胆总管结石；③弥漫性血管内凝血；④胆囊切除术后。予急诊行胆管造影＋鼻胆管置入引流术，并予抗感染、补液、抑酸、抑酶、低分子肝素抗凝、输注新鲜冰冻血浆及血小板悬液等治疗，2 天后复查凝血功能示 PT 13.9 s(对照 13.2 s)、APTT 36.8 s(对照 33.0 s)、FIB 4.24 g/L、FDP 21.69 mg/L，D-二聚体 5.92 mg/L，血常规示 WBC 9.5×$10^9$/L，中性粒细胞占 82.6 %，Hb 96 g/L，PLT 41×$10^9$/L。继续抗感染等治疗，6 天后复查凝血功能示 PT 12.8 s、APTT 32.0s、FIB 3.83 g/L、FDP 14.17 mg/L，D-二聚体 3.04 mg/L，血常规示 WBC 5.5×$10^9$/L，中性粒细胞占 73.7%，Hb 94 g/L，PLT 237×$10^9$/L。入院第 9 天行逆行胰胆管造影＋乳头肌切开＋取石＋鼻胆管引流术，术后继续抗感染、抑酸、抑酶等治疗，2 周后病情好转出院。

（吕书晴　宋献民）

# 第二十七章　造血干细胞移植

造血干细胞(hematopoietic stem cell,HSC)是具有高度自我更新能力并具有多系分化潜能的细胞群,是所有血细胞的起源细胞。造血干细胞移植(HSCT)是对患者进行大剂量放疗和(或)化疗或强烈免疫抑制后,输入正常供体的造血干细胞或预先采集的自体造血干细胞,以重建患者的造血功能。根据造血干细胞的来源,可分为骨髓移植(BMT)、外周血造血干细胞移植(PBSCT)和脐带血移植(CBT)。根据供受体的关系分为自体移植和异体移植,异体移植又分为同卵双生同胞供体的同基因移植(Syn－HSCT)和异基因移植(allo－HSCT),后者包括亲缘人类白细胞抗原系统(HLA)相合移植、单倍型相合移植和非血缘供体移植。

## 一、造血干细胞移植的适应证

自体移植是将预先采集冻存的患者骨髓或外周血干细胞在大剂量放、化疗后回输,既最大限度地杀灭肿瘤细胞,又防止骨髓造血功能的不可逆抑制,因此,也称为造血干细胞支持下的超大剂量放、化疗。自体移植无移植物抗宿主病(GVHD)的风险,但植入的干细胞可能含有肿瘤细胞,且没有移植物抗肿瘤的效应,因此复发的风险较高。适应证包括淋巴瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、神经母细胞瘤等对放化疗敏感的实体肿瘤,以及某些急性白血病、重症自身免疫性疾病等。

同基因移植指供体和受体是同卵双胞胎的移植,既没有 GVHD 的风险,又没有肿瘤细胞的污染,但受供体所限,不到所有 HSCT 的 1%。

同基因以外的异体造血干细胞移植均为异基因移植。allo－HSCT 输入的免疫细胞或重建的免疫细胞可以攻击受者导致 GVHD,如果移植前的免疫抑制不恰当,患者的免疫细胞也会排斥植入的移植物。allo－HSCT 可应用于多种肿瘤性疾病和非肿瘤性疾病的治疗。适宜 allo－HSCT 治疗的肿瘤性疾病包括急性白血病、慢性髓细胞白血病、骨髓增生异常综合征等血液系统肿瘤和某些对放化疗敏感的非血液系统肿瘤。非肿瘤性疾病包括重症联合免疫缺陷病、Fanconi 贫血、海洋性贫血等遗传病、重症再生障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿、急性放射病等。

## 二、造血干细胞移植的禁忌证

患者有精神病、严重心肺肝肾疾病及年老、体衰,不能耐受大剂量化放疗者为移植禁忌。

## 三、造血干细胞移植的供体选择

人类主要组织相容性抗原(MHC)亦称 HLA 系统,HLA 基因位于 6 号染色体的短臂远端,HLA 分为Ⅰ类、Ⅱ类、Ⅲ类,Ⅰ类、Ⅱ类与移植免疫关系最为密切。HLA－Ⅰ类主要包括 HLA－A、B、C 位点,Ⅱ类包括 HLA－DR、DP、DQ 位点,上述抗原多为连锁遗传。目前主要检测Ⅰ类 HLA－A、B,Ⅱ类 HLA－DR 位点,每一个体的每一位点最多有 2 种不同的抗

原，某个位点若为纯合子则只一种抗原。

移植供体的选择包括：①HLA 相合的同胞，检测的 3 个位点 6 个抗原完全相合，移植排斥和重度 GVHD 的发生率低，是 allo－HSCT 供体的首选。②HLA 不合的亲属供体，两个以上抗原不合亲属供体，HSCT 后排斥和 GVHD 的发生率均明显上升。③HLA 相合的非血缘关系供体，移植后 GVHD 的发生率较 HLA 相合的同胞供体 HSCT 有所增加。④脐带血。

供体存在严重心肺肝肾疾病、血液病、HIV 阳性为供造血干细胞禁忌，有活动性乙肝、丙肝和巨细胞病毒活动性感染一般不宜作为供体，特殊情况应先做适当治疗后再供造血干细胞。

## 四、造血干细胞移植的预处理方案

预处理是指在 HSCT 前进行的大剂量放、化疗。其目的一是针对患者基础疾病清除肿瘤细胞或异常的血细胞克隆，二是使患者处于免疫抑制状态，三是为干细胞的植入形成必要的空间。具体方案取决于基础疾病和干细胞来源。如对重症再生障碍性贫血患者可采用 CTX＋抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预处理。对白血病患者常用的预处理方案有 Bu/Cy(白消安 4 mg/(kg·d)，－7～－4 天；CTX 60 mg/(kg·d)，－3～－2 天)与 Cy/TBI (CTX 60 mg/(kg·d)，－5～－4 天；全身放射治疗 800 cGy，－1 天，或1 200 cGy，分 4～6 次，2～3 天完成)。大剂量预处理方案的相关毒性使 allo－HSCT 的应用受到了一定限制。近年来认识到通过调控免疫可以使 allo－HSCT 的移植物抗白血病效应(GVL)增强，减低预处理剂量的非清髓性 HSCT 继以供体淋巴细胞输注(DLI)来治疗白血病等疾病，毒性较小，可用于年龄较大或某些脏器功能无法耐受常规方案的患者。

## 五、造血干细胞移植的相关技术

1. 骨髓的采集、处理和输注：骨髓采集通常于移植当天在手术室进行，术前可采集 400～800 ml 自体血备用，采用硬膜外麻醉或全麻，在髂后上棘多点穿刺。采集的骨髓与含有肝素的培养液混合，用 0.2～0.3 mm 孔径的滤网滤除颗粒和脂肪后细胞计数，有核细胞数需在(1～3)×$10^8$/kg(受体)以上。当供体与受体血型不合时，为避免发生溶血反应，要去除骨髓中的红细胞和(或)血浆；为预防 GVHD，有时需去除移植物中的 T 淋巴细胞。自体骨髓移植可以根据需要在体外采取净化措施去除污染的肿瘤细胞。骨髓由外周静脉或中心静脉输入，每袋骨髓的最后 10 ml 应留在输液管内弃去以免脂肪栓塞，争取在骨髓离体后 6 小时内输完，异地取髓应低温运输，定期震荡以免凝集，争取尽快输注，一般不宜超过 24 小时，以避免造血干祖细胞的活性降低。

2. 外周血干细胞的动员、采集和输入：健康供体应用造血细胞生长因子动员，目前多用 G－CSF 5～10 μg/(kg·d)。患者多用化疗(如 CTX 60 mg/kg，依托泊苷 10 mg/kg，分成 2 天应用)和细胞因子联合动员。自体移植患者在化疗后白细胞降到最低恢复时加用细胞因子，白细胞高于 5×$10^9$/L 开始采集，计数后程序降温冻存于－80℃或液氮备用，单个核细胞需＞3×$10^8$/kg，$CD34^+$ 细胞数需＞2×$10^6$/kg，回输时水浴迅速解冻后静脉输入。健康供体一般在动员后的第 4 天后白细胞升至 20×$10^9$/L 以上，$CD34^+$ 细胞升至 1%左右时开始采集，一般每天 1 次，共 1～3 次，需单个核细胞(4～8)×$10^8$/kg，$CD34^+$ 细胞数需(2～6)×

$10^6$/kg。异体移植采集后立即静脉输注，异地采集运输同骨髓，因采集物体积小，ABO 血型不合时一般无需处理。

3. 脐带血的采集和回输：对既往身体健康的产妇进行全面的产前检查，足月分娩时收集脐带血，可以用于自体移植、有血缘关系的移植和非血缘关系的移植。脐血收集在定点医院由专门经过培训的助产士或医师操作，采集后的脐血转运至血库，完成微生物检查和计数后冻存于液氮备用。回输时水浴解冻静脉输入。

4. 移植物的体外净化：可根据肿瘤细胞和正常造血干细胞的不同生物学特征，如免疫表型、比重和体积等物理学特性以及对不同药物的敏感性差异等对移植物进行体外净化，去除污染的肿瘤细胞。临床常用免疫磁珠技术分选 $CD34^+$ 细胞的方法进行体外净化。也可通过这种方法去除自体移植物中异常免疫细胞的污染和异基因移植物中的 T 淋巴细胞。

**六、造血干细胞移植并发症的防治**

1. 造血和免疫功能抑制：大剂量放、化疗的预处理，导致白细胞减少，通常有 2 周左右的粒细胞缺乏时间，同时免疫功能明显受抑，口腔和消化道黏膜损伤，可引起各种病原体的感染，包括细菌、真菌、病毒等。患者在拟行移植前应尽量去除慢性感染病灶，预处理前去除头发，进行沐浴、药浴，更换无菌衣裤，入住无菌层流病房。给予无菌饮食、口服肠道不吸收抗生素净化肠道，每日漱口、坐浴以减少感染机会。移植后应用造血生长因子促进造血重建。如有发热，积极寻找感染病灶和病原体，并给予经验性抗感染药物治疗。必要时予输血、血小板悬液、静脉丙种球蛋白、静脉营养等支持治疗。

2. 移植物抗宿主病(GVHD)：allo－HSCT 后一般用 MTX、环孢素 A(CsA)、霉酚酸酯(MMF)等药物预防 GVHD，但 GVHD 仍是植入成功后的严重并发症和主要死因之一。GVHD 分急性和慢性两种，无血缘关系供体和 HLA 配型不全相合的同胞供体的移植 GVHD 发生率较高。①急性 GVHD(aGVHD)指 Allo－HSCT 后 100 天内出现的 GVHD。受损的靶器官主要为皮肤、肝脏和消化道，临床表现为皮肤红疹、斑丘疹、水疱甚至剥脱性皮炎；腹痛，腹泻；黄疸，氨基转移酶和胆红素升高，可进展为暴发性肝功能衰竭。根据累及的器官和严重程度分为Ⅰ～Ⅳ级。Ⅱ～Ⅳ级代表中至重度，病死率显著增高。如果皮疹面积超过体表的 50%或胆红素超过 6 mg/dl 或腹泻量超过 1 500 ml/d 提示 aGVHD 已进入Ⅲ度以上。大剂量糖皮质激素、CsA 和 ATG 治疗有效。ATG 或抗淋巴细胞球蛋白，抗 CD25 单抗(塞尼哌)亦用于 aGVHD 的治疗，尤其是严重的病例。②慢性 GVHD(cGVHD)通常发生于移植 100 天以后。可由 aGVHD 延续，亦可开始就呈 cGVHD，临床症状类似于干燥综合征、红斑狼疮或硬皮病等自身免疫性疾病。局限性 cGVHD 表现为各种皮肤病和肝功能损害。广泛性 cGVHD 除了局限性 cGVHD 的临床表现外还有眼、口干燥，全身皮肤和多器官累及。可采用泼尼松、环孢素 A、霉酚酸酯等单用或联合治疗。

3. 间质性肺炎：是移植后患者的主要死亡原因之一，与 TBI 导致肺损伤、白消安等药物引起的肺纤维化、移植后的感染等有关。巨细胞病毒(CMV)引起的间质性肺炎常出现于移植后 2～3 个月。部分患者与卡氏肺囊虫感染有关。临床表现为发热、干咳、气急、低氧血症等。治疗根据情况选用更昔洛韦、SMZ、大剂量静脉滴注丙种球蛋白、糖皮质激素等。

4. 出血性膀胱炎：早期常发生在预处理后的 2 周内，绝大多数是由于大剂量 CTX 的代谢产物-丙烯醛对膀胱黏膜的毒性作用引起的，TBI 和白消安也有引起出血性膀胱炎的作

用。晚期发生在移植的30天以后，多与GVHD或病毒感染有关。临床表现轻者仅为镜下血尿，重者可为肉眼血尿，出现尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状，血块阻塞尿道出现排尿困难、尿潴留，甚至出现肾盂积水和尿素氮升高等。预防包括水化、碱化尿液，利尿剂强迫利尿，用硫乙璜酸钠(美司那)中和丙烯醛等。

5. 肝静脉闭塞病(VOD)：是一种以肝内小叶中央静脉及其窦状隙纤维性闭塞为主要病理改变的疾病，一般发生在移植后的3周内，危险因素：①移植前有活动性肝炎或肝功能不正常；②应用CsA和MTX预防GVHD；③预处理方案加强。在排除由其他肝脏疾病引起的可能性后，在下列症状中符合两项即可诊断：黄疸；肝区疼痛；腹水或不明原因的体重突然增加>5%。抗凝剂、抗血小板制剂和前列腺素El(PGEI)有预防作用，治疗以支持、对症为主。

6. 植入失败：可分为原发植入失败和继发植入失败，原发植入失败是指在移植后受者存活≥28天，但不能达到中性粒细胞绝对值≥$0.5\times10^9$/L；继发植入失败是指初次植入后，中性粒细胞绝对值又下降到$0.5\times10^9$/L以下。原因包括骨髓微环境的损伤、HSC数量不足或损伤、感染、针对骨髓的GVHD效应造成的免疫损伤或宿主的免疫活性细胞造成的排斥。处理方法包括应用免疫抑制剂、供体干细胞输注、二次移植等。

7. 植入综合征：在HSCT后中性粒细胞恢复过程中，经常发生的一组临床综合征，临床表现包括发热、红色皮疹、非心源性肺水肿，auto－HSCT后最常见；allo－HSCT中也可观察到相同的临床表现，其与aGVHD鉴别相当困难，植入综合征一般在植入96小时内发生。主要标准：体温≥38.3℃，没有明显的感染依据；大于25%表面皮肤的红色皮疹，排除药物引起的皮疹；非心源性肺水肿，表现为和临床一致的弥漫性肺部浸润和低氧血症。次要标准：肝功能异常，总胆红素≥2 mg/dl或转氨酶大于正常水平2倍；肾功能不全(血清肌酐大于原来水平2倍)；体重增加≥2.5%基础体重；一过性的脑病，不能用其他原因解释。如果符合3条主要的诊断标准或2条主要的诊断标准和1条或更多的次要标准，可诊断。

8. 晚期并发症：性腺功能减退、甲状腺功能减退、白内障、第二肿瘤等。

## 七、造血干细胞移植后复发的治疗

HSCT后复发率因病种、移植类型、供体来源不同而异。auto－HSCT后复发率较高，HLA配型相合的allo－HSCT较配型不合的复发率高，HSCT后急性淋巴细胞白血病(ALL)复发率高于急性髓细胞白血病(AML)，而慢性粒细胞白血病(CML)复发率较低。auto－HSCT后复发患者可继续化疗或行allo－HSCT。allo－HSCT移植后复发患者可选用免疫抑制剂、化疗、靶向药物等新药治疗，以及供体淋巴细胞输注、二次移植等。

## 八、造血干细胞移植的临床疗效

疗效与病种及其阶段、移植类型、预处理方案、患者年龄等多种因素有关。如AML患者allo－PBSCT的3～5年无病生存率为50%～70%，其中第一次完全缓解(CR1)期，HLA完全相合的亲属供体移植后的长期无病生存率为60%～75%。

(王健民)

# 第二十八章　血液科常用操作

## 一、骨髓穿刺术

骨髓穿刺(bone marrow puncture)是指抽取少量骨髓进行检查。骨髓充填于骨髓腔和骨髓松质网眼内,分具有造血功能的红骨髓和主要为脂肪组织的黄骨髓两种。随年龄增长,红骨髓逐渐被黄骨髓代替,红骨髓保留于胸骨、椎骨、肋骨、锁骨、肩胛骨、髂骨、颅骨以及股骨和肱骨上端的松质内。

(一)适应证

1. 外周血"三系"成分或形态异常。

2. 出现原因不明的发热、黄疸、肝脾肿大、淋巴结肿大、骨质破坏或骨痛、血沉明显增快、高钙血症、尿蛋白和肾功能损害等。

3. 了解淋巴瘤、实体肿瘤有无骨髓浸润或转移。

4. 需行骨髓细胞染色体检查、骨髓细胞基因检测、造血干细胞培养者。

5. 骨髓细菌培养、寄生虫检查等。

6. 需要观察了解骨髓造血情况,作为肿瘤应用抗癌药物及风湿免疫性疾病应用免疫抑制剂治疗的参考。

7. 观察白血病、骨髓瘤等血液系统肿瘤化疗后效果。

8. 采集骨髓用于造血干细胞移植。

(二)禁忌证

1. 血友病等凝血因子严重缺陷的患者。

2. 局部皮肤有炎症时需要避开。

(三)术前准备

1. 向患者和家属说明穿刺目的,签署知情同意书。

2. 术前出凝血时间检查,有出血倾向者,操作时需特别注意。

3. 备齐穿刺物品,将皮肤消毒用品、无菌手套、2%利多卡因、5 ml 及 20 ml 注射器、骨穿包、载玻片、推片,必要时培养管、酒精灯等携至操作地点。操作者洗手,穿工作服,戴口罩、帽子。

(四)具体操作步骤

1. 选择穿刺部位,临床上常用的 3 个穿刺部位是髂前上棘、髂后上棘和胸骨。髂前上棘穿刺点位于髂前上棘后 1～2 cm 骨面较平处;髂后上棘穿刺点位于臀部上方,骶椎两侧突出的部位;胸骨穿刺点为胸骨柄或胸骨体相当于第 1、第 2 肋间的位置,胸骨较薄(1.0 cm 左右),其后方为心房和大血管,严防穿通发生意外。由于胸骨骨髓含量丰富,当其他部位穿刺失败时,仍需考虑行胸骨穿刺。

2. 摆好体位,进行髂后上棘穿刺时,患者取侧卧位;髂前上棘穿刺时,患者取仰卧位;胸骨穿刺时,患者取仰卧位,后背垫高。

3. 常规消毒局部皮肤(范围至少 15 cm),术者戴无菌手套,铺无菌洞巾,用 2%利多卡因进行局部皮肤以及骨膜的浸润麻醉。

4. 将骨髓穿刺针固定器固定在适当的长度上,用右手持针向骨面垂直刺入(若为胸骨穿刺,则应保持针体与骨面呈 30°～40°角),当针尖接触骨质后,当感到阻力消失,且穿刺针已固定在骨内时,表示已进入骨髓腔,若骨髓针未固定,则应再钻入少许达到能固定为止。

5. 拔除针芯,接上干燥的 20 ml 注射器,抽吸骨髓液。在抽吸的瞬间,患者往往有短暂的酸痛感,随即有少量红色骨髓液进入注射器中,骨髓吸取量以 0.1～0.2 ml 为宜。将抽取的骨髓液滴于载玻片上,由助手进行骨髓涂片和外周血的涂片。

6. 抽吸完毕,将针芯重新插入,拔出穿刺针,纱布覆盖针孔,按压 1～2 分钟,用胶布将纱布加压包扎。

(五) 注意事项

1. 操作过程中严格遵守无菌原则。

2. 注射器与穿刺针必须干燥,以免发生溶血。

3. 穿刺和抽吸过程用力要均匀,以免针头折断;胸骨穿刺不可用力过度,以防穿透内侧骨板。

4. 抽吸骨髓液避免过多,一般在 0.2 ml 以内,以免骨髓液稀释影响有核细胞增生程度的判断、细胞计数及分类结果。

5. 骨髓液抽取后立即涂片,以免发生凝固使涂片失败。

6. 操作后记录操作过程以及患者有无不良反应。

(王　倩　吕书晴)

## 二、骨髓活检术

骨髓活检(bone marrow biopsy)是骨髓活体组织检查术的简称,就是用一个特制的穿刺针取一小块 0.5～1 cm 长的骨髓组织来做病理学检查,取出的材料保持了完整的骨髓组织结构,能弥补骨髓穿刺的不足。

(一) 适应证

1. 骨髓干抽时需行骨髓活检。

2. 帮助诊断骨髓增生异常综合征、原发或继发骨髓纤维化、再生障碍性贫血、多发性骨髓瘤及骨转移癌等。

(二) 禁忌证

1. 血友病等凝血因子严重缺陷的患者。

2. 局部皮肤有炎症时需要避开。

(三) 术前准备

1. 向患者和家属说明穿刺目的,签署知情同意书。

2. 术前出、凝血时间检查,有出血倾向者,操作时需特别注意。

3. 备齐穿刺物品,将皮肤消毒用品、无菌手套、2%利多卡因、注射器、骨髓活检包、福尔马林等固定液携至操作地点。操作者洗手,穿工作服,戴口罩、帽子。

（四）具体操作步骤

1. 选择穿刺部位，常选择髂前上棘、髂后上棘。

2. 常规消毒局部皮肤，术者戴无菌手套，铺无菌洞巾，用2%利多卡因进行局部皮肤以及骨膜的浸润麻醉。

3. 将穿刺针管套在手柄上，左手固定穿刺点皮肤，用右手持穿刺针手柄以顺时针方向进针达骨质一定深度后，拔出针芯，在针座后方连接接柱，再次插入针芯，继续顺时针方向进针1 cm左右，再转动针管360°。

4. 按顺时针方向退出穿刺针，取出骨髓组织，立即置于固定液中，并及时送检。

（五）注意事项

1. 严格掌握适应证和禁忌证，操作过程中严格遵守无菌原则。

2. 开始进针不易太深，否则不易取得骨髓组织。

（王　倩　吕书晴）

## 三、腰椎穿刺术

（一）适应证

1. 疑诊为颅内感染，出血性脑血管病，脑瘤，白血病、淋巴瘤等肿瘤中枢浸润，需检查脑脊液性质者。

2. 测定颅内压力，了解椎管内是否阻塞等。

3. 注入造影剂或核素等行神经影像学检查。

4. 鞘内注入药物，如抗肿瘤药；或放脑脊液减压治疗。

（二）禁忌证

1. 颅内压明显增高，有明显视乳头水肿或已有脑疝迹象，或已明确后颅凹占位性病变，或有脑干病变、高位颈段脊髓肿瘤，或颅底骨折者。

2. 血友病等凝血功能障碍患者凝血功能未纠正前。

3. 穿刺局部皮肤有感染，腰椎畸形或骨质破坏。

4. 垂危、休克及躁动不能合作者。

（三）术前准备

1. 向患者和家属说明穿刺目的，消除顾虑；并签署知情同意书。

2. 嘱患者术前排便。

3. 术者应认真体检和备齐穿刺物品。将皮肤消毒用品、无菌手套、2%利多卡因、5 ml或10 ml注射器、治疗用药和腰穿包等携至操作地点。操作者洗手，穿工作服，戴口罩、帽子。

（四）具体操作步骤

1. 摆好体位，患者侧卧于硬板床上，背部与床面垂直，头向前胸屈曲，两手抱膝紧贴腹部，使躯干呈弓形；或由助手在术者对面用一手挽患者头部，另一手挽腘窝处并用力抱紧，使脊柱尽量后凸以增宽椎间隙，便于进针。

2. 确定穿刺点，以第3～4腰椎棘突间隙为最适宜穿刺点（相当于两侧髂棘最高点连线与后正中线的交会处），也可在上一或下一腰椎棘突间隙进行。小婴儿脊髓相对较长，穿刺部位可选择第4～5腰椎棘突间隙。

3. 常规消毒穿刺点周围皮肤(范围至少 15 cm),操作者戴无菌手套,覆盖消毒洞巾。用2%利多卡因自皮肤到椎间韧带做逐层局部麻醉。

4. 术者用左手固定穿刺点皮肤,右手持穿刺针以垂直背部的方向缓慢刺入,针尖稍斜向头部、针体偏向臀部,成人进针深度为 4～6 cm,儿童为 2～4 cm。当针头穿过韧带与硬脑膜时,有阻力突然消失的落空感。此时可将针芯慢慢抽出(以防脑脊液迅速流出,造成脑疝),即可见脑脊液流出。之后可嘱患者稍放松下肢或咳嗽,便于脑脊液流出。

5. 放液前先接上测压管测量压力。正常侧卧位脑脊液压力为 70～180 $mmH_2O$。(若临床需要了解蛛网膜下隙有无阻塞,可在测初压后,由助手先压迫一侧颈静脉约 10 秒,再压另一侧,最后同时按压双侧颈静脉。正常时压迫颈静脉后,脑脊液压力立即迅速升高 1 倍左右,解除压迫后 10～20 秒,迅速降至原来水平,称为梗阻试验阴性,提示蛛网膜下隙通畅;若压迫颈静脉不能使脑脊液压升高,则为梗阻试验阳性,提示蛛网膜下隙完全阻塞;若施压后压力缓慢上升,放松后又缓慢下降,提示有不完全阻塞。凡颅内压增高者,禁做此试验。)

6. 撤去压力计,收集脑脊液 2～5 ml 送检生化和常规等检查;如需作培养时,应用无菌操作法留标本。如需注入药物,注药过程中应先回抽,脑脊液流通顺畅才能推注药物,并应反复回抽,稀释药物,防止对神经和脊髓的刺激。

7. 术毕,将针芯插入后一起拔出穿刺针,覆盖消毒纱布,用胶布固定。

8. 去枕平卧 4～6 小时,避免抬头,以免引起术后低颅压头痛。

9. 书写穿刺记录,严密观察术后反应。

(五) 注意事项

1. 穿刺时患者如出现呼吸、脉搏、面色异常等症状时,应立即停止操作,并做相应处理。

2. 需注意出入液体量平衡,放液不宜过多过快。低颅压者可于腰穿放出脑脊液后,注入等量生理盐水,防止术后头痛加重。

3. 当腰穿发现脑脊液有血时,应鉴别是损伤所致还是非损伤性出血。其方法:①损伤性出血多有穿刺不顺利。②自行凝固者为损伤性出血,而非损伤性蛛网膜下隙出血通常不自凝。③三管法:用 3 个试管取脑脊液,若三管颜色由深变浅或转为无色为损伤性出血,而三管颜色均匀一致则为非损伤性出血。④脑脊液红细胞计数鉴别:损伤性血性脑脊液中红细胞比例与周围血相称。

4. 并发症及处理:

(1) 头痛:最常见,多由于腰穿后颅内低压所致,特点为平卧时头痛减轻或缓解,而坐位或站立时症状加重。治疗主要是补充液体如生理盐水 500～1 500 ml,嘱患者卧床休息,多饮盐水或多进咸食,一般 5～7 天缓解。

(2) 脑疝:最危险的并发症,多见于颅内压增高或颅后窝占位性病变者。其腰穿后可引起钩回疝或枕骨大孔疝,延髓受压危及生命。术前需严格掌握适应证和禁忌证,处理主要是予以脱水、利尿剂。

(3) 腰背痛及神经根痛:多为穿刺不顺利或穿刺针损伤神经根引起。

(4) 感染:应注意加强无菌操作预防感染,已引起感染者积极抗感染治疗。

(黄崇媚　吕书晴)

## 四、血细胞分离机临床应用

血细胞分离机是根据血液成分的密度差异，利用梯度离心原理，将血液成分在体外一次性无菌分离管道中进行采集、分离和收集，并将剩余部分的血液回输给供血者的装置。

（一）血细胞分离机可以进行的血液成分单采及相关治疗项目

1. 血小板采集术：该程序可以从正常供者体内分离出满足临床需要的浓缩血小板制品。还可对原发性血小板增多症患者进行血小板去除术。

2. 白细胞采集术：包括单个核细胞采集程序，即用以采集外周血造血干细胞，进行造血干细胞移植治疗血液肿瘤和实体肿瘤、糖尿病、心脑血管损伤性疾病、自身免疫性疾病等；采集淋巴细胞进行 LAK 细胞培养；对高白细胞性白血病患者进行白血病细胞去除，减少化疗的并发症。应用羟乙基淀粉可采集年轻红细胞，用以治疗长期依赖输血的患者，如地中海贫血、镰刀状红细胞贫血等。以延长其输血间隔，减少输血产生的不良反应，提高患者的生存质量。

3. 红细胞采集或交换术：将患者体内不正常的或过多的红细胞置换出来，同时输入正常红细胞或其他置换液。适应证：真性红细胞增多症、地中海贫血、镰刀状红细胞性贫血、蚕豆病、红细胞先天性缺乏某些酶的患者、新生儿换血、CO 中毒、疟疾等。

4. 治疗性血浆置换：在体外将患者的血液分离成血浆和血细胞成分，然后弃去含有致病物质的血浆，再把血细胞成分和等量的血浆置换液一起回输到患者体内。血浆置换的适应证非常广泛，临床常见病种如下：①血液系统疾病：巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、血栓性血小板减少性紫癜、ABO 血型不合的骨髓移植（受者）、纯红细胞生成障碍性贫血、有凝血因子Ⅷ抗体的血友病 、免疫性血小板减少性紫癜、新生儿溶血等；②自身免疫性疾病：系统性红斑狼疮、系统性血管炎、类风湿关节炎、风湿性关节炎、多发性肌炎和皮肌炎、急性进行性肾小球肾炎、进行性系统性硬化症、雷诺病、天疱疮和银屑病等；③代谢系统疾病：家族性高胆固醇血症、急性肝功能衰竭、急性中毒、甲状腺危象、肝豆壮核变性等；④神经系统疾病：重症肌无力、急性感染性多发性神经根炎、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症等；⑤其他疾病：溶血性输血反应、器官移植排斥反应、Rh 致敏的妊娠等。

（二）操作过程

1. 控制血压。

2. 与患者和家属做好沟通工作，并签署知情同意书。

3. 血细胞分离机的准备。检查管道包装是否完整，机器有无损伤。详细阅读操作说明书，根据治疗目的选择相应的操作程序。

4. 操作步骤：建立血管通道。目前多采用的是双通道，分别与患者的双侧肢体外周静脉或颈静脉连接，一根负责血液流出进入分离机，另一根负责回输未收集血细胞成分；调整血液流速、设置循环血量和采集量（置换量）。

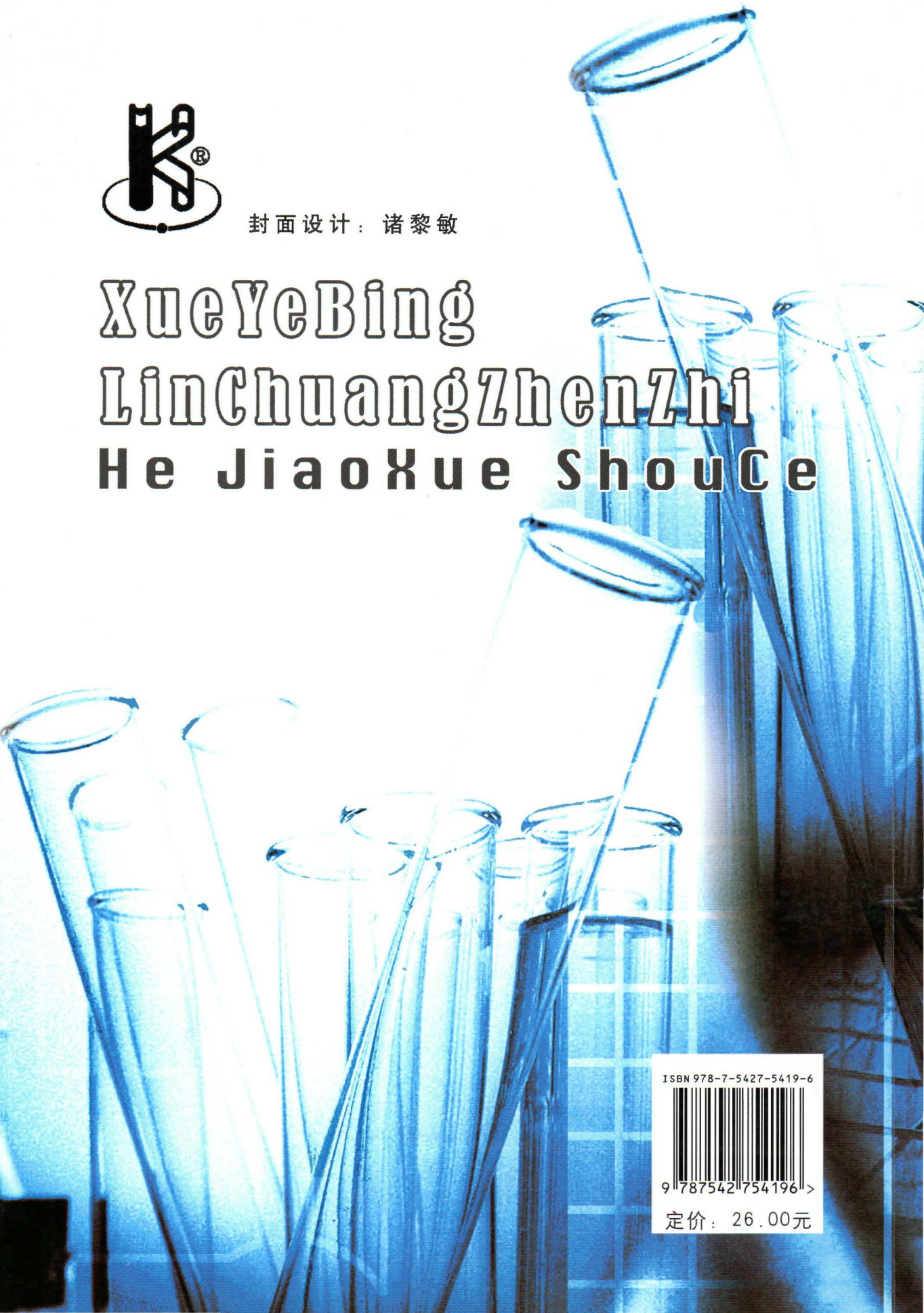
5. 注意事项：①监测血压、脉搏、呼吸、心率、体温，一般患者 30～60 分钟一次，危重患者 15～30 分钟一次；②严密观察不良反应，使用枸橼酸钠抗凝时定时或有口唇麻木时给予葡萄糖酸钙溶液静脉缓慢推注或口服；③术前、术后抽血检测相应的指标，以判断疗效和病情变化；④注意无菌操作，术中防止管道松脱出血，术后注意局部消毒。

（吕书晴　宋献民）

果粉藏書

封面设计：诸黎敏

# XueYeBing LinChuangZhenZhi He JiaoXue ShouCe



ISBN 978-7-5427-5419-6

9 787542 754196 >

定价：26.00元